

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ЦЗО ТІНЛАНЬ

УДК: 616.94-001.36-085.032

Дисертація

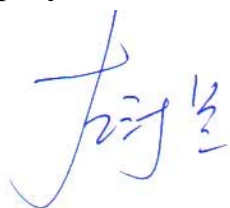
**ВИБІР СТАРТОВОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ
З СЕПТИЧНИМ ШОКОМ**

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

222 - Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Цзо Тінлань

Науковий керівник:

ГЛУМЧЕР ФЕЛІКС СЕМЕНОВИЧ

Член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Цзо Тінлань. **«Вибір стартової інфузійної терапії для пацієнтів з септичним шоком»**. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Згідно з положеннями Міжнародної кампанії за виживаність при сепсисі (Surviving Sepsis Campaign 2016), одним із провідних заходів інтенсивної терапії хворих із сепсисом є рання рідинна ресусцитація. Швидка рідинна ресусцитація в перші 6 годин від діагностування захворювання достовірно забезпечує зростання показника виживаності хворих із сепсисом у найближчі 28 днів. При цьому при проведенні рідинної ресусцитації при сепсисі досі відсутні очевидні докази наявності переваги будь-якого із сучасних плазмозамінників. Сучасна світова література мало висвітлює ефективність і безпечність застосування препаратів різних груп, зокрема желатину і сорбітолу у пацієнтів з септичним шоком. Практично відсутні порівняльні дослідження можливостей застосування різних груп інфузійних розчинів у хворих на септичний шок, не досліджені їх вплив на функцію нирок і згортуючу систему у хворих з септичним шоком. Таким чином, існує нагальна потреба у висвітленні цієї теми та зборі інформації щодо безпечності та ефективності застосування зазначених розчинів у пацієнтів з септичним шоком.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця «Оптимізація

способів анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії у пацієнтів різних вікових груп». (Реєстраційний номер 0115U004161).

Робота виконана на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні №4. Дисертант є виконавцем фрагмента вказаної теми.

Мета дослідження: покращення результатів інтенсивної терапії (ІТ) хворих з септичним шоком шляхом визначення та вибору оптимальної програми стартової інфузійної терапії.

Завдання дослідження:

1. Визначити гемодинамічний ефект від відновлення об'єму циркулюючої крові інфузійними середовищами різного складу (збалансованими кристалоїдами із вмістом сорбіту, колоїдами на основі модифікованої желатини, збалансованими кристалоїдами та ізотонічним розчином хлориду натрію) у пацієнтів з септичним шоком.

2. Встановити динаміку змін доставки кисню внаслідок відновлення об'єму циркулюючої крові інфузійними середовищами різного складу у пацієнтів з септичним шоком.

3. Дослідити вплив інфузійної терапії на кислотно-лужний стан і газовий склад центральної венозної крові та двогодинний кліренс лактату.

4. Встановити безпечність застосування досліджуваних препаратів на ниркову функцію, реакцію системи згортання та водно-електролітний баланс при ресусcitaції пацієнтів з септичним шоком.

5. Визначити вплив вибору стартового розчину на результати інтенсивної терапії септичного шоку, тривалість перебування у стаціонарі та відділенні інтенсивної терапії, сумарній час без підтримки симпатоміметиками та штучної вентиляції легень протягом 7 і 28 днів, 7 і 28-денну летальність та обґрунтувати практичні рекомендації по вибору програми стартової інфузійної терапії у хворих на септичний шок.

Матеріали і методи дослідження. Проведено проспективне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження. У дослідження увійшли 123 пацієнта у віці від 19 до 96 років (середнього віку $66,1 \pm 16,5$ років, 50 чоловіків і 73 жінок), госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії (ВІТ).

Всі хворі, що відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення були взято у дослідження і рандомізовано до однієї із таких груп:

I група (Sorb група, Sorb. – Sorbitol, n=32) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл збалансованого полійонного розчину з 6% сорбітом та 1,9% лактатом натрію;

II група (Gel група, Gel. – Gelatin, n=31) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл колоїдного розчину 4% модифікованого рідкого желатину (сукцинільованого желатину) у збалансованому полійонному розчині (Рінгера ацетат);

III група (Bal група, Bal. – Balanced crystalloids, n=29) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл збалансованого полійонного розчину (Рінгера ацетат) с 0,07% L-малатом;

IV група (NS група, NS - Normal solution, контрольна) (n=31) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду.

Після рандомізації пацієнтів, але до початку інфузії були виміряні базові параметри гемодинаміки, рівень лактату артеріальної крові, кислотно-лужний стан і гази крові з центральної вени, показники загального та біохімічного аналізу крові. Моніторувались також неінвазивний артеріальний тиск, пульсоксиметрія, частота серцевих скорочень, ЕКГ, потреба у симпатоміметиках. Проводили оцінку тяжкості стану пацієнтів за шкалами APACHE II, qSOFA, SOFA.

Інфузія препаратів в усіх групах виконувалася за принципом Goal-Directed therapy: після стартового скринінгу проводили тест з швидкою інфузією (протягом 15-18 хвилин) 500 мл відповідного препарату і реєструвалася динаміка параметрів гемодинаміки - зростання серцевого викиду. При зростанні $\geq 12\%$ тест вважався позитивним, інфузія тривала з застосуванням 500 мл розчину 0,9% натрію хлориду в кожній групі і знову виміряли параметри. Інфузія розчину 0,9% натрію хлориду повторювалась до втрати гемодинамічної відповіді на інфузію або досягнення загального обсягу інфузії 20 мл / кг маси тіла протягом 2 годин. Середній обсяг інфузії склав 1550 ± 260 мл.

Повторний забір загального і біохімічного аналізу крові проводився на 2-у добу, вміст лактату артеріальної крові і показники згортання визначалися через 2 години після старту рідинної ресусцитації, кислотно-лужний стан і гази

крові з центральної вени визначалися через 1 годину. Оцінки за шкалою APACHE II і SOFA повторювалися на 2-у добу.

Математичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням програмних пакетів SPSS Statistics 25.0,0 (IBM Corporation, 2018) з застосуванням методів параметричної і непараметричної статистики.

Отримані результати. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що введення різних видів інфузійних розчинів супроводжувалося вираженим гемодинамічним ефектом протягом перших 15 хвилин. Найбільший вплив на показники гемодинаміки (рівень АТсер, показник СВ та УІ) справила інфузійна терапія з застосуванням розчину желатину. За потужністю впливу на гемодинаміку групи можна розподілити таким чином: II (Gel) > I (Sorb) > III (Bal) > IV (NS). Дослідження доставки кисню виявило значно кращі результати у групах II (Gel), I (Sorb) у порівнянні з групами III (Bal), IV (NS). Ця перевага виявилася достовірною ($p < 0,05$).

Після стартової інфузії в I, II і III групах виявлені значні підвищення рівня рН крові через 1 годину, відповідно $p = 0,020$, $0,012$ і $0,014$. У I і II групах виявлені дуже значні підвищення рівню парціального тиску O_2 центральної венозної крові через 1 годину, відповідно $p = 0,002$ і $p < 0,001$. У I, II і III групах виявлені значні підвищення рівнів ВЕ через 1 годину після інфузії, відповідно $p = 0,037$, $0,011$ і $0,011$. В усіх групах виявлені значні підвищення рівнів $ScvO_2$ центральної венозної крові через 1 годину після інфузії, особливо в I і II групі були вкрай виражені зміни, відповідно $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,034$ і $0,028$. На фоні інфузійної терапії показники функції нирок суттєво не змінювалися

(рівень креатиніну та ШКФ не змінився у жодних групах через 24 години після інфузії). За рівнем концентрації іонів хлору виражене підвищення відзначалося тільки в IV групі через 24 години ($p=0,008$). По більшості показників згортання крові (ПТІ, АЧТЧ) негативного впливу від введення досліджуваних середовищ не виникало. Спостерігалось лише помірне зниження рівню фібриногена в II групі (Gel) та деяке зниження рівню тромбоцитів у групі III (Val). Комплексна бальна оцінка за шкалою APACHE II через 24 години після інфузії в II групі (Gel) продемонструвала дуже значне зниження середніх балів ($p=0,003$), в I, III групі виявлена тенденція зниження балів, проте ці зміни були не достовірні ($p=0,336$ і $0,097$), в IV групі також не спостерігалось виражених змін, $p=0,396$.

Серед тих пацієнтів, хто вижив, тривалість перебування у ВІТ була достовірно коротшою в групах I і II у порівнянні з групами III і IV ($p_{II-III}=0,026$, $p_{II-IV}=0,006$ та $p_{I-IV}=0,045$ відповідно). Загальний час перебування у стаціонарі для тих, хто одужав був достовірно коротшим у групі II в порівнянні з групами III і IV ($p=0,036$ та $0,014$ відповідно). Тривалість підтримки адреноміметиками була статистично менша в групах I і II у перші 7 дні лікування ($p_{II-III}=0,036$, $p_{II-IV}=0,014$, $p_{I-IV}=0,046$). В подальшому статистичної різниці між групами не було ($p=0,394$). 7-денна летальність в групі II була достовірно нижчою в порівнянні з групою IV ($p=0,039$). Між 3-ма іншими групами цей показник достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Наукова новизна дослідження. Досліджений гемодинамічний ефект та визначена безпечність застосування збалансованого розчину кристалоїдів з додаванням сорбітолу при септичному шоці. Вперше дана порівняльна

характеристика гемодинамічних ефектів 4-х видів препаратів при септичному шоці: збалансованого полііонного розчину з 6% сорбітом і 1,9% лактатом натрію; розчину 4% сукцинілізованого желатину в збалансованому полііонному розчині (Рінгера ацетат); збалансованого полііонного розчину (Рінгера ацетат) з 0,07% L-малат; - 0,9% розчину натрію хлориду. Встановлений позитивний вплив інфузії розчинів модифікованого желатину та збалансованого кристалоїдного розчину з вмістом сорбітолу на стан периферичного й центрального кровообігу і функцію нирок, та обґрунтована можливість їх застосування для ресусцитації у хворих на септичний шок. Продемонстровано несприятливі впливи інфузійних середовищ на функцію згортання крові і електролітний склад плазми. Обґрунтовані заходи оптимізації ІТ хворих на септичний шок шляхом вибору оптимальної програми інфузійної терапії.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику методику вибору оптимальної тактики стартової інфузійної терапії хворих на септичний шок, що дозволяє мінімізувати негативні ефекти, пов'язані з інфузійною терапією, підвищити ефективність первинної ресусцитації та покращити результати лікування пацієнтів з септичним шоком. Отримані результати впроваджено в практику роботи анестезіологічних відділень лікувально-профілактичних закладів м.Києва та Київської області.

Ключові слова: септичний шок, гемодинаміка, інфузійна терапія, сорбітол, сукцинілізований желатин, збалансовані кристалоїди.

SUMMARY

Zuo Tinglan. **“Choice of Initial Fluid Therapy in Patients with Septic Shock.”** - Qualifying scientific work as a manuscript.

The dissertation for the degree of a Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.30 “Anaesthesiology and intensive care”. Bohomolets National Medical University; Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

According to the provisions of the International Survival Sepsis Campaign 2016, early fluid resuscitation is one of the leading measures of intensive care for patients with sepsis. Rapid fluid resuscitation in the first 6 hours after diagnosis is significantly increasing the survival rate of patients with sepsis in the next 28 days. At the same time at carrying out liquid resuscitation at sepsis there are still no obvious proofs of existence of advantage of any of modern plasma substitutes. Modern world literature does not cover the effectiveness and safety of drugs of different groups, in particular gelatin and sorbitol in patients with septic shock. There are almost no comparative studies of the possibilities of using different groups of infusion solutions in patients with septic shock, their effect on renal function and coagulation system in patients with septic shock has not been studied. Thus, there is an urgent need to cover this topic and gather information on the safety and efficacy of these solutions in patients with septic shock.

The dissertation is a fragment of the research topic of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Bohomolets National Medical University "Optimization of methods of anesthesia and intensive care in patients of different ages." (Registration number 0115U004161).

The work was performed on the clinical basis of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Bogomolets NMU in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Kyiv City Clinical Hospital №4. The dissertation is the executor of a fragment of the specified theme.

The aim: to improve the results of intensive care (IC) of patients with septic shock by determining and selecting the optimal program of initial infusion therapy.

Objectives of the study:

1. To determine the hemodynamic effect of restoring circulating blood volume by infusion media of different composition (balanced crystalloids containing sorbitol, colloids based on modified gelatin, balanced crystalloids and isotonic sodium chloride solution) in patients with septic shock.

2. To establish the dynamics of changes in oxygen delivery due to the restoration of circulating blood volume by infusion media of different composition in patients with septic shock.

3. To investigate the effect of infusion therapy on the acid-base state and gas composition of central venous blood and two-hour lactate clearance.

4. To establish the safety of the study drugs on renal function, coagulation system response and water-electrolyte balance in resuscitation of patients with septic shock.

5. To determine the influence of the choice of starting solution on the results of intensive care of septic shock, length of stay in hospital and intensive care unit, total time without support with sympathomimetics and artificial lung ventilation for 7 and 28 days, 7 and 28-day mortality and justify practical recommendations for selection

programs of initial infusion therapy in patients with septic shock.

Materials and methods. A prospective randomized controlled clinical trial was conducted. The study included 123 patients aged 19 to 96 years (mean age 66,1 ± 16,5 years, 50 men and 73 women) hospitalized in the intensive care unit (ICU). All patients who met the inclusion criteria and did not have exclusion criteria were enrolled in the study and randomized to one of the following groups:

Group I (Sorb group, Sorb. - Sorbitol, n = 32) - patients who received a starting intravenous infusion of 500 ml of a balanced polyionic solution with 6% sorbitol and 1.9% sodium lactate;

Group II (Gel group, Gel. - Gelatin, n = 31) - patients who received a starting intravenous infusion of 500 ml of a colloidal solution of 4% modified liquid gelatin (succinylated gelatin) in a balanced polyionic solution (Ringer's acetate);

Group III (Bal group, Bal. - Balanced crystalloids, n = 29) - patients who received a starting intravenous infusion of 500 ml of balanced polyionic solution (Ringer's acetate) with 0,07% L-malate;

Group IV (NS group, NS - Normal saline, control) (n = 31) - patients who received a starting intravenous infusion of 500 ml of 0,9% sodium chloride solution.

After randomization of patients, but before the infusion, the basic parameters of hemodynamics, arterial blood lactate level, acid-base status and blood gases from the central vein, indicators of general and biochemical analysis of blood were measured. Noninvasive blood pressure, pulse oximetry, heart rate, ECG, and the need for sympathomimetics were also monitored. The severity of the condition of patients was assessed according to the APACHE II, qSOFA, SOFA scales.

Infusion of drugs in all groups was performed on the principle of Goal-Directed therapy: after the initial screening test was performed with rapid infusion (within 15-18 min) of 500 ml of the drug and recorded the dynamics of hemodynamic parameters - increase in cardiac output. At an increase of $\geq 12\%$, the test was considered positive, the infusion was continued using 500 ml of 0,9% sodium chloride solution in each group and the parameters were measured again. The infusion of 0,9% sodium chloride solution was repeated until the loss of hemodynamic response to the infusion or reaching a total infusion of 20 ml/kg body weight for 2 hours. The average infusion volume was 1550 ± 260 ml.

Repeated collection of general and biochemical analysis of blood was performed on the 2nd day, the content of arterial blood lactate and coagulation were determined 2 hours after the start of fluid resuscitation, acid-base status and blood gases from the central vein were determined after 1 hour. Evaluations on the APACHE II and SOFA scales were repeated on day 2.

The results obtained. As a result of the study, it was found that the introduction of different types of infusion solutions was accompanied by a pronounced hemodynamic effect during the first 15 minutes. The greatest influence on hemodynamic parameters (MAP, cardiac output and SVI) was exerted by infusion therapy using gelatin solution. According to the strength of the effect on the hemodynamics in group can be distributed as follows: II (Gel) > I (Sorb) > III (Bal) > IV (NS). The study of oxygen delivery showed significantly better results in groups II (Gel), I (Sorb) compared to groups III (Bal), IV (NS). This advantage was significant ($p < 0,05$).

After the initial infusion in groups I, II, and III revealed significant increases in blood pH after 1 hour, respectively, $p = 0,020$, $0,012$, and $0,014$. In groups I and II found very significant increases in the level of partial pressure O_2 of the central venous blood after 1 hour, respectively $p = 0,002$ and $p < 0,001$. In groups I, II, and III, significant increases in BE levels were detected 1 hour after infusion, respectively $p = 0,037$, $0,011$, and $0,011$. In all groups there were significant increases in $ScvO_2$ levels of central venous blood 1 hour after infusion, especially in groups I and II were extremely pronounced changes, respectively $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,034$ and $0,028$. Against the background of infusion therapy, renal function did not change significantly (creatinine and GFR levels did not change in any groups 24 hours after infusion). According to the level of concentration of chlorine ions, a marked increase was observed only in group IV after 24 hours ($p = 0,008$). For most indicators of blood clotting (PTI, APTT) negative impact from the introduction of the studied media did not occur. There was only a moderate decrease in fibrinogen level in group II (Gel) and some decrease in platelet level in group III (Bal). Comprehensive score on the APACHE II scale 24 hours after infusion in group II (Gel) showed a very significant decrease in mean scores ($p = 0,003$), in groups I, III there was a tendency to decrease scores, but these changes were not significant ($p = 0,336$ and $0,097$), in group IV also no pronounced changes were observed, $p = 0,396$.

Among the surviving patients, the length of stay in ICU was significantly shorter in groups I and II compared with groups III and IV ($p_{II-III}=0,026$, $p_{II-IV}=0,006$ and $p_{I-IV}=0,045$ respectively). The total hospital stay for those who recovered was significantly shorter in group II compared with groups III and IV ($p = 0,036$ and

0,014, respectively). The duration of adrenomimetic support was statistically shorter in groups I and II in the first 7 days of treatment ($p_{II-III} = 0,036$, $p_{II-IV} = 0,014$, $p_{I-IV} = 0,046$). Subsequently, there was no statistical difference between the groups ($p = 0,394$). 7-day mortality in group II was significantly lower compared to group IV ($p = 0,039$). This indicator did not differ significantly between the 3 other groups ($p > 0,05$).

Scientific novelty of the research. The hemodynamic effect was studied for the first time and the safety of using a balanced solution of crystalloids with the addition of sorbitol in septic shock was determined. For the first time the comparative characteristic of hemodynamic effects of 4 types of drugs at septic shock is given: the balanced polyon solution with 6% sorbitol and 1.9% sodium lactate; a solution of 4% succinylated gelatin in a balanced polyionic solution (Ringer's acetate); a balanced polyionic solution (Ringer's acetate) with 0,07% L-malate; - 0,9% sodium chloride solution. The positive effect of infusion of solutions of modified gelatin and balanced crystalloid solution containing sorbitol on the state of peripheral and central blood circulation and renal function was established, and the possibility of their use for restitution in patients with septic shock was substantiated. Adverse effects of infusion media on blood coagulation function and plasma electrolyte composition have been demonstrated. Measures to optimize the IT of patients with septic shock by choosing the optimal program of infusion therapy.

The practical significance of the results. A method for selecting the optimal tactics of initial infusion therapy for patients with septic shock has been developed and implemented in practice, which allows minimizing the negative effects

associated with infusion therapy, increasing the effectiveness of primary resuscitation and improving treatment outcomes in patients with septic shock. The obtained results are implemented in the practice of anesthesiology departments of medical and preventive institutions of Kyiv and Kyiv region.

Key words: septic shock, hemodynamics, infusion therapy, sorbitol, succinylated gelatin, balanced crystalloids.

Список публікацій здобувача:

1. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, Є.В. Дьомін. Порівняння ефективності рідинної ресусцитації хворих із септичним шоком розчинами рінгер-малат та ізотонічним розчином натрію хлориду. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2018, №4(85): 71-75. DOI: 10.25284/2519-2078.4(85).2018.151504 *(Дисертантом сформульована ідея дослідження, набраний матеріал, опрацьована статистика).*
2. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров. Выбор источника забора крови для измерения уровня лактата у пациентов с септическим шоком. Медицина невідкладних станів, 2020, том 16, №7-8: 104-107. DOI: 10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223707. *(Дисертантом проведена обробка матеріалу, опрацьована статистика, підготована стаття до друку).*
3. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров. Гемодинамическая эффективность и безопасность применения раствора модифицированного желатина и раствора многоатомного спирта при жидкостной ресусцитации

пацієнтів с септичеським шоком. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія, 2020, №4(34): 45-59. DOI: 10.26683/2304-9359-2020-4(34)-45-59
(Дисертантом сформульована концепція, проведений збір матеріалу, опрацьована статистика).

4. Tinglan Zuo, Felix Semenovich Glumcher, Evgeny Yurievich Demin. The correlation between indicators of hypovolemia and the response to infusion therapy in fluid resuscitation of patients with septic shock. Health Problems of Civilization, 2021, №1(15): 54-60. DOI: 10.5114/hpc.2021.102569.
(Дисертантом проведено обстеження пацієнтів, опрацьована статистика, підготовлена стаття до друку).
5. Tinglan Zuo, S. Solyarik. The influence of solution choice on fluid resuscitation in patients with septic shock. ScienceRise: Medical Science, 2021, №1(40): 40-48. DOI: 10.15587/2519-4798.2021.224654 *(Дисертантом сформульована концепція, проведений збір матеріалу, опрацьована статистика).*
6. Цзо Тінлань. Прогнозування реакції на інфузію під час волемічної підтримки пацієнтів із септичним шоком. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК IV), м.Київ, 16-18 жовтня 2019 року, с.64.
7. Цзо Тінлань. Ефективність застосування розчину на основі сорбітолу у хворих на септичний шок. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК V), м.Київ, 15-17 жовтня 2020 року, с.36-37.

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ	
СЕПТИЧНОГО ШОКУ.....	30
1.1 Основні поняття сепсису та септичного шоку.....	30
1.2 Патофізіологічні механізми розвитку шоку при сепсисі.....	30
1.3 Критерії діагностики септичного шоку.....	33
1.4 Ресусцитація.....	35
1.4.1 Інфузійна терапія.....	35
1.4.2 Об'єм та швидкість інфузійної терапії.....	35
1.5 Тести для оцінки реакції організму на введення рідини.....	36
1.6 Вибір розчинів для інфузії.....	38
1.6.1 Кристалоїдні розчини.....	38
1.6.2 Застосування колоїдних розчинів при септичному шоці.....	44
1.6.2.1 Природний колоїдний розчин – альбумін.....	45
1.6.2.2 Синтетичні колоїдні розчини.....	45
1.6.3 Застосування при септичному шоці збалансованого електролітного розчину в комбінації з сорбітолом.....	48
1.7 Методи контролю ефективності інфузійної терапії.....	51
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА	
МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ.....	59
2.1 Загальна характеристика хворих.....	59
2.2 Моніторинг гемодинаміки.....	65
2.3 Програма рідинної ресусцитації.....	67
2.4 Клініко-лабораторні показники тяжкості септичного шоку та безпеки застосування різних видів розчинів	67
2.5 Первинні, вторинні і кінцеві точки дослідження.....	69

2.6	Статистичні методи дослідження.....	70
	РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕМОДИНАМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАРТОВОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ РОЗЧИНАМИ РІЗНИХ ГРУП У ХВОРИХ НА СЕПТИЧНИЙ ШОК	73
3.1	Динаміка середнього артеріального тиску під час застосування різних видів розчинів для ресусцитації	73
3.2	Динаміка частоти серцевих скорочень у разі застосування різних видів розчинів для ресусцитації	76
3.3	Динаміка серцевого викиду у разі застосування різних видів розчинів для ресусцитації	79
3.4	Динаміка ударного індексу у разі застосування різних видів розчинів для ресусцитації	83
3.5	Динаміка доставки кисню у разі застосування різних видів розчинів для ресусцитації	87
3.6	Об'єм добової інфузії та баланс рідини.....	90
	РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ДИНАМІКИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ І ШКАЛ ТЯЖКОСТІ СЕПТИЧНОГО ШОКУ ДО І ПІСЛЯ РЕСУСЦИТАЦІЇ.....	96
4.1	Зміни кислотно-лужного стану і газів центральної венозної крові до і після ресусцитації.....	96
4.2	Двогодинний кліренс лактату при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації	100
4.3	Зміна концентрації креатиніну крові до і після ресусцитації.....	101
4.4	Зміна концентрації іонів хлору в крові до і після ресусцитації.....	102
4.5	Вплив ресусцитації на показники згортання крові при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації.....	104
4.6	Оцінка тяжкості стану пацієнтів за шкалою SOFA до і після ресусцитації при застосуванні різних видів розчинів	108
4.7	Оцінка тяжкості стану пацієнтів за шкалою APACHE II до і після	

	ресусцитації.....	109
	РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З	
	СЕПТИЧНИМ ШОКОМ.....	113
5.1	Летальність пацієнтів протягом перших 7 днів після виявлення шоку	113
5.2	Порівняння тривалості перебування пацієнтів з септичним шоком у ВАІТ і стаціонарі.....	114
5.3	Порівняння тривалості часу без підтримки симпатоміметиками протягом перших 7 і 28 днів після виявлення шоку	116
5.4	Порівняння тривалості часу без підтримки механічною вентиляцією легень протягом перших 7 і 28 днів після виявлення шоку.....	117
5.5	Летальність пацієнтів протягом 28 днів після виявлення шоку	119
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
	ДОСЛІЖЕННЯ.....	122
	ВИСНОВКИ.....	133
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	136
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	137
	ДОДАТКИ	164
	Додаток 1. Список публікацій здобувача.....	164
	Додаток 2. Відомості про оприлюднення результатів дослідження.....	166
	Додаток 3. Шкала SOFA	167
	Додаток 4. Шкала qSOFA	168
	Додаток 5. Шкала APACHE-II	169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

DO ₂	Показник доставки кисню
Gel	Gelatine (желатин)
IFN- γ	Гамма-інтерферон
IL-1	Інтерлейкін-1
M	Середнє арифметичне
Me	Медіана
NS	Normal solution (ізотонічний розчин)
Q ₁	Нижній кuartиль
Q ₃	Верхній кuartиль
ScvO ₂	Сатурація крові, взятої для аналізу з центральної вени
SD	Стандартне відхилення від середнього арифметичного
SE	Стандартна похибка
Sorb	Sorbitol (сорбітол)
TNF	фактор некрозу пухлин
AT	Артеріальний тиск
ATсер	Середній артеріальний тиск
АЧТЧ	Активованій частковий тромбопластиновий час
ВАІТ	Відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ВІТ	Відділення інтенсивної терапії
ГЕК	Розчини гідроксиетилкрохмалю
ГПМК	Гостре порушення мозкового кровообігу
ГПН	Гостре пошкодження нирок
ДІ	Довірчий інтервал
ЗАК	Загальний аналіз крові
ІМТ	Індекс маси тіла
ІТ	Інтенсивна терапія

КЛС	Кислотно-лужний стан
МТ	Маса тіла
ПТІ	Протромбіновий індекс
РКД	Рандомізоване клінічне дослідження
СВ	Серцевий викид
СІ	Серцевий індекс
СШ	Септичний шок
УІ	Ударний індекс
УО	Ударний об'єм
ЦВТ	Центральний венозний тиск
ЦТК	Цикл трикарбонних кислот
ЧСС	Частота серцевих скорочень
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Актуальність теми. Сепсис і септичний шок – серйозні проблеми для системи охорони здоров'я, адже від цих захворювань, за даними 2013 – 2015 років, страждають мільйони людей у всьому світі, більш ніж 25% з них - помирають [1, 2]. Консервативні оцінки показують, що сепсис є основною причиною розвитку критичних захворювань та смертності у всьому світі [2, 3]. За сучасними оцінками щорічно у світі реєструється 30 млн випадків сепсису, з них 6 млн летальних випадків. Ці дані були екстрапольовані з систематичного національного огляду США в 2016 році [4].

Сепсис займає перше місце серед причин смерті в відділеннях не кардіологічної реанімації [5] і продовжує бути проблемою в Сполучених Штатах і в усьому світі. Частота сепсису в Сполучених Штатах збільшилася більш ніж у два рази з 2008 по 2016 рік [6]. Попри те, що за останні кілька років рівень смертності від сепсису знизився, кількість пацієнтів, які померли внаслідок важкого сепсису і септичного шоку, збільшилася через випереджальне зростання захворюваності [3, 6], що, ймовірно, пов'язано зі зростанням кількості населення старшого віку, яке має більше супутніх захворювань [7].

Сепсис також є однією з основних проблем громадської охорони здоров'я. У 2016 р. на лікування сепсису у США витрачено понад 20 млрд. дол. (5,2%) від загальних витрат на госпіталізацію [6, 7]. Крім того, зростає усвідомлення того, що пацієнти, які виживають при сепсисі, часто мають довгострокові

фізичні, психологічні та когнітивні порушення зі значними медичними та соціальними наслідками [8]. Останнім часом існує тенденція до збільшення захворюваності на септичний шок [9, 10], він став більш поширеним в відділеннях інтенсивної терапії.

Згідно з положеннями Міжнародної кампанії за виживання при сепсисі (Surviving Sepsis Campaign 2016), одним із провідних заходів інтенсивної терапії хворих із сепсисом є рання рідинна ресусцитація. Швидка рідинна ресусцитація в перші 6 годин від діагностування захворювання достовірно забезпечує зростання показника виживаності хворих із сепсисом у найближчі 28 днів. При цьому при проведенні рідинної ресусцитації при сепсисі досі відсутні очевидні докази наявності переваги будь-якого із сучасних плазмозамінників. Колоїдні плазмозамінники значно довше утримуються в судинному руслі, що потрібно для забезпечення ефективної центральної гемодинаміки, мікроциркуляції, транспорту кисню без небезпечного зростання об'єму рідини в інтерстиціальному секторі позаклітинного водного простору, запобігає набряку мембран та погіршенню процесів дифузії газів. Автори Guidelines не рекомендують розчин гідроксиетилкрохмалю через підвищений ризик смертності і потреби ниркової замісної терапії. Альбумін не має більшості з цих негативних ефектів, але, на жаль, за рахунок великої вартості, альбумін не завжди доступний для хворих з септичним шоком. Більш доступним колоїдним розчином залишився желатин-містящий розчин. Також слід звернути увагу, що сучасна світова література мало висвітлює ефективність і безпечність застосування препаратів сорбітолу у пацієнтів з

септичним шоком. Препарати сорбітолу важко класифікуються в групі кристалоїдів або колоїдів, про його властивості опубліковано мало досліджень. Враховуючи наявність та широке застосування цих препаратів в Україні, виникає нагальна потреба у висвітленні цієї теми та зборі інформації щодо безпечності та ефективності застосування сорбітолу у пацієнтів з септичним шоком.

Зв'язок роботи з науковими, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Оптимізація способів анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії у пацієнтів різних вікових груп». (Реєстраційний номер 0115U004161). Автор є співвиконавицею роботи.

Мета дослідження: покращення результатів інтенсивної терапії (ІТ) хворих з септичним шоком шляхом визначення та вибору оптимальної програми стартової інфузійної терапії.

Завдання дослідження:

1. Визначити гемодинамічний ефект від відновлення об'єму циркулюючої крові інфузійними середовищами різного складу (збалансованими кристалоїдами із вмістом сорбіту, колоїдами на основі модифікованої желатини, збалансованими кристалоїдами та ізотонічним розчином хлориду натрію) у пацієнтів з септичним шоком.

2. Встановити динаміку змін доставки кисню внаслідок відновлення об'єму циркулюючої крові інфузійними середовищами різного складу у пацієнтів з септичним шоком.

3. Дослідити вплив інфузійної терапії на кислотно-лужний стан і газовий склад центральної венозної крові та двогодинний кліренс лактату.

4. Встановити безпечність застосування досліджуваних препаратів на ниркову функцію, реакцію системи згортання та водно-електролітний баланс при ресусцитації пацієнтів з септичним шоком.

5. Визначити вплив вибору стартового розчину на результати інтенсивної терапії септичного шоку, тривалість перебування у стаціонарі та відділенні інтенсивної терапії, сумарній час без підтримки симпатоміметиками та штучної вентиляції легень протягом 7 і 28 днів, 7 і 28-денну летальність та обґрунтувати практичні рекомендації по вибору програми стартової інфузійної терапії у хворих на септичний шок.

Об'єкт дослідження: септичний шок (Шифр МКХ-10 – А 48.3).

Предмет дослідження: гемодинамічний ефект від відновлення об'єму циркулюючої крові інфузійними середовищами, динаміка змін доставки кисню, обсяг добової інфузії і баланс рідини, вплив інфузійної терапії на кислотно-лужний стан, гази центральної венозної крові, кліренс лактату, функцію нирок, водно-електролітний обмін та реакцію системи згортання крові.

Методи дослідження: клінічні, функціональні, інструментальні, біохімічні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Досліджений гемодинамічний ефект та визначена безпечність застосування збалансованого розчину кристалоїдів з додаванням сорбітолу при септичному шоці.

Вперше дана порівняльна характеристика гемодинамічних ефектів 4-х видів препаратів при септичному шоці: збалансованого полііонного розчину з 6% сорбітом і 1,9% лактатом натрію; розчину 4% сукцинілізованого желатину в збалансованому полііонному розчині (Рінгера ацетат); збалансованого полііонного розчину (Рінгера ацетат) з 0,07% L-малат; - 0,9% розчину натрію хлориду.

Встановлений позитивний вплив інфузії розчинів модифікованого желатину та збалансованого кристалоїдного розчину з вмістом сорбітолу на стан периферичного й центрального кровообігу і функцію нирок, та обґрунтована можливість їх застосування для ресусцитації у хворих на септичний шок.

Продемонстровано несприятливі впливи інфузійних середовищ на функцію згортання крові і електролітний склад плазми.

Обґрунтовані заходи оптимізації ІТ хворих на септичний шок шляхом вибору оптимальної програми інфузійної терапії.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику методику вибору оптимальної тактики стартової інфузійної терапії хворих на септичний шок, що дозволяє мінімізувати негативні ефекти, пов'язані з інфузійною терапією, підвищити ефективність первинної ресусцитації та покращити результати лікування пацієнтів з

септичним шоком. Отримані результати впроваджено в практику роботи анестезіологічних відділень лікувально-профілактичних закладів м.Києва та Київської області: КНП «Київська міська клінічна лікарня №4», КНП «Київська обласна клінічна лікарня». Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно обрала напрямок наукового дослідження, провела літературний і патентний пошуки, сформулювала актуальність, наукову новизну і практична значимість дослідження. З урахуванням порад наукового керівника професора Глумчера Ф.С. автор розробила дизайн та структуру дослідження, обґрунтувала доцільність застосованих методів дослідження. Автором самостійно були обрані критерії включення і виключення пацієнтів з дослідження, проведені робота із відбору пацієнтів до дослідження, аналіз медичної документації, формування груп дослідження. Автор приймала участь в лікувально-діагностичному процесі пацієнтів, які були включені в дослідження, їх клінічному та інструментальному обстеженні, а також в заборі лабораторного та морфологічного матеріалів. Автор власноруч провела документальну і статистичну обробку отриманих результатів дослідження, з коректурою наукового керівника написала текст дисертаційної роботи. За результатами наукової роботи автор підготувала і оприлюднила наукові праці.

Апробація результатів роботи. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на всеукраїнських і міжнародних науково-

практичних конгресах, симпозіумах, конференціях: IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Тернопіль, 15-16 лютого 2018 р.); Конгрес анестезіологів України (Київ, 13-15 вересня 2018 р.); Конгрес анестезіологів України (Київ, 19-21 вересня 2019 р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК IV) (Київ, 16-18 жовтня 2019 р.), Конгрес анестезіологів України (Київ, 25-26 вересня 2020 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК V) (Київ, 15-17 жовтня 2020 р.), конференціях анестезіологів м. Києва та Київської області (2018, 2019 рр.).

Публікації. Матеріали дисертації відображені в 7 наукових працях, з яких: 4 статей в періодичних фахових виданнях України, рекомендованих МОН України, 3 з яких входять до міжнародних наукометричних баз даних, 1 публікація в закордонному виданні, 2 - тези доповідей в матеріалах наукових форумів; 2 наукових праці надруковані без співавторів.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація є рукописом, представленим на 170 сторінках комп'ютерного тексту, що складається із анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду сучасного стану проблеми, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, перелік літератури, додатків. Текст дисертації містить 45 таблиць та 23 рисунки.

Список літератури на 16 сторінках включає 141 літературних джерела, з яких 15 – кирилицею, 126 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ СЕПТИЧНОГО ШОКУ

1.1 Основні поняття сепсису та септичного шоку

Сепсис – це загрозна для життя поліорганна дисфункція, що спричинена порушенням регуляції реакції організму на інфекцію [11]. Сепсис – це загрозна для життя стан, що виникає, коли відповідь організму на інфекцію призводить до пошкодження власних тканин та органів.

Септичний шок (СШ) слід розглядати як різновид сепсису, при якому циркуляторні, клітинні та метаболічні зміни, що спостерігаються, є достатньо вираженими для істотного підвищення ризику смерті [12]. Наявність СШ у пацієнта можна констатувати, якщо він відповідає критеріям сепсису й у хворого виявлена персистуюча артеріальна гіпотензія, що вимагає застосування вазопресорів, в поєднанні з підвищенням рівня лактату > 2 ммоль/л, незважаючи на адекватну інфузійну терапію [13].

1.2 Патофізіологічні механізми розвитку шоку при сепсисі

СШ належить до дистрибутивних видів шоку з відносною гіповолемією. Таким чином, основними механізмами виникнення шоку у септичних хворих є: дистрибутивний шок, порушення симпатичної регуляції та депресія міокарду.

1) Дистрибутивний шок. Гіповолемія при септичному шоці виникає за рахунок перерозподілу рідини в результаті зміни тону судин та порушення цілісності ендотелію. Таким чином, великий об'єм рідини накопичується на

периферії, а також переходить з внутрішньосудинного русла в інтерстиціальний простір.

На початку розвитку СШ скорочення ендотеліальних клітин призводить до збільшення міжендотеліальних просторів (утворення міжклітинних щілин 0,5-1,0 μ m). Це найбільш поширений механізм підвищення судинної проникності, який активується гістаміном, брадикініном, лейкотрієнами, ейкозаноїдами, нейропептидами та багатьма іншими хімічними медіаторами, які діють на рецептори ендотелію. Інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин (TNF), гамма-інтерферон (IFN- γ) та гіпоксія можуть призвести до ремоделювання та скорочення ендотеліальних клітин [14].

Іншим механізмом підвищення проникності судинної стінки є збільшення транспорту рідин та білків через ендотеліальну клітину (трансцитоз). До цього процесу можуть залучатися каналцеві структури, що складаються з безоболонкових везикул і вакуолей – везикуло-вакуолярні органели, що розташовуються переважно поблизу міжклітинних контактів. Такі стимули, як судинний ендотеліальний фактор росту, ймовірно, запускають процес ексудації через судинну стінку частково шляхом збільшення кількості та розміру таких каналцевих структур.

Пошкодження ендотелію, що призводить до некрозу і відщеплення ендотеліальних клітин, також збільшує проникність судинної стінки. Пряме пошкодження ендотелію відбувається при тяжких ушкодженнях, наприклад, при опіках або при дії мікроорганізмів, тропних до ендотеліальних клітин.

Лейкоцити прилипають до ендотелію під час запалення, активують себе,

вивільняють активні метаболіти окислення і протеолітичні ферменти, викликаючи пошкодження та відщеплення ендотеліальних клітин. В більшості випадків стінки судин стають проникними відразу після ушкодження.

Судинні ендотеліальні клітини, що утворюються під час регенерації при запальному процесі, слабо пов'язані між собою, а отже, новоутворені капіляри мають високу проникність.

2) Порушення симпатичної регуляції. Під дією ендотоксинів, організм людини виробляє медіатори запалення: простагландин I₂, NO, аденозин, брадикінін тощо, які мають вазодилатаційні властивості [15]. У результаті, великий об'єм рідини перерозподіляється на периферію, зменшуючи венозне повернення крові та серцевий викид, сприяючи прогресуванню шоку.

Таким чином розвивається значна гіповолемія, тому одним з основних моментів лікування септичного шоку є інфузійна терапія.

3) Депресія міокарду при СШ. Існує термін «Септична кардіоміопатія» - це кардіоміопатія, індукована станом сепсису. Скоротливу здатність міокарда пригнічують фактори, що циркулюють в крові, знижується чутливість бета-адренорецепторів до катехоламінів. IL-1 TNF викликають депресію міокарду [16]. Сам TNF призводить до коронарної вазоконстрикції та тромбозу. Окрім цього, під впливом TNF вивільняються лейкорієни (LTs). Пошкоджувальна дія LTB₄ / LTC₄ / LTD₄ / LTE₄ проявляється негативним інотропним ефектом, зниженням скорочувальної здатності міокарду, зменшенням коронарного кровотоку, гіпотензією. Окрім цього, фактор депресії міокарду та фактор активації тромбоцитів також мають негативний інотропний ефект та знижують

скоротливу здатність кардіоміоцитів. Тромбоксан А₂ викликає тяжкі порушення коронарного кровообігу, що можуть призвести до розвитку інфаркту міокарда та раптової смерті. До інтракардіальних механізмів порушення функції серця відносяться: зниження вмісту бета-1-адренорецепторів і активності аденілатциклази, порушення чутливості клітин міокарда до кальцію, вплив підвищеного вмісту внутрішньоклітинного NO та його похідних.

В результаті можливої депресії міокарда внаслідок перевантаження, інфузійна терапія СШ складає великі труднощі.

1.3 Критерії діагностики септичного шоку

Сепсис діагностується згідно з критеріями III консенсусної конференції з приводу дефініцій сепсису [17]. Сепсис передбачає наявність поліорганної недостатності (поліорганної дисфункції), яка оцінюється за шкалою Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) [17] за наявності ≥ 2 балів як наслідок інфекції. Кількість балів за шкалою SOFA ≥ 2 відображає вірогідність летального наслідку на рівні 10% в загальнолікарняній популяції, що підкреслює всю тяжкість стану. Шкала враховує парціальний тиск кисню, частку вдихуваного O₂, число тромбоцитів, бали за шкалою коми Глазго, рівень білірубину, ступінь гіпотензії та рівень креатиніну (див. Додаток 3).

СШ визначається відповідно до критеріїв «Третього міжнародного консенсусу з визначення сепсису і септичного шоку (Сепсис-3)» [17], як сепсис (збільшення балів за шкалою SOFA на 2 та більше) з рівнем лактату плазми

понад 2 ммоль/л та потребою у вазопресорах для підтримання середнього артеріального тиску ($AT_{сер}$) на рівні 65 мм рт. ст., незважаючи на адекватну інфузійну терапію. Нове визначення сепсису відображає сучасне уявлення про патобіологію, особливо щодо того, що відрізняє сепсис від неускладненої інфекції.

На рис. 1.1 представлений алгоритм ідентифікації пацієнтів з сепсисом і СШ [17].

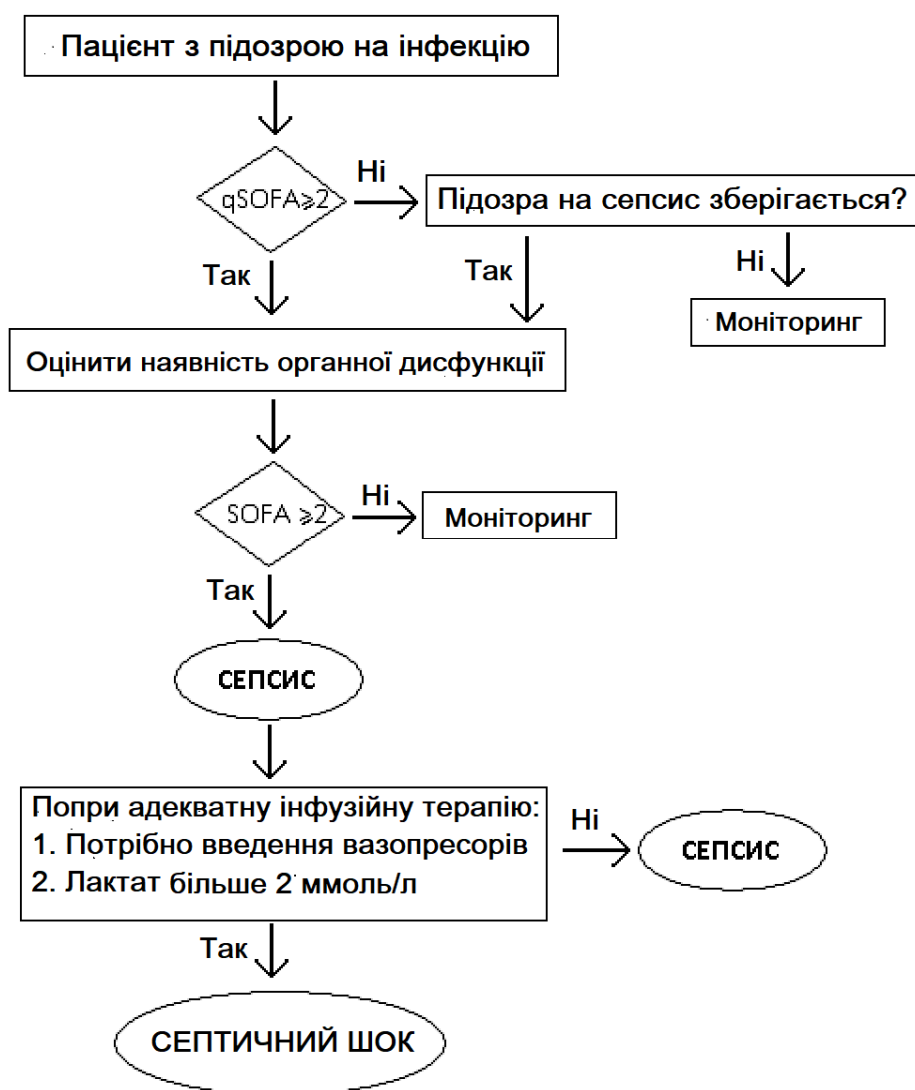


Рис. 1.1 Алгоритм ідентифікації пацієнтів з сепсисом і септичним шоком

Алгоритм, представлений на рис.1.1 включає клінічні критерії, що легко виміряти, які фіксують суть сепсису та можуть бути перекладені і записані об'єктивно. До представленого алгоритму входить також шкала qSOFA (quick-SOFA), що була розроблена для швидкої попередньої діагностики сепсису і СШ. Більш докладно інформація про шкалу qSOFA представлена в Додатку 4.

У разі наявності зазначених критеріїв СШ ймовірність внутрішньолікарняної смерті перевищує 40 % [18].

1.4 Ресусцитація

1.4.1 Інфузійна терапія

Як було зазначено вище, інфузійна терапія є ключовим компонентом лікування СШ [19]. Своєчасна інфузійна терапія має вирішальне значення для поліпшення серцевого викиду, відновлення доставки кисню і профілактики СПОН [20]. Тому інфузійна терапія рекомендується як втручання першої лінії для ресусцитації пацієнтів з СШ [19].

1.4.2 Об'єм та швидкість інфузійної терапії

Наростаюча кількість доказів свідчить про те, що тип, кількість і час введення рідини при сепсисі можуть впливати на результати лікування пацієнтів [20]. Своєчасна рідинна ресусцитація пов'язана зі зниженням госпітальної смертності [21, 22], затримка ресусцитації, в свою чергу, пов'язана з вираженим вивільненням медіаторів запалення, зниженням скелетного вмісту м'язового аденозину трифосфату, мітохондріальною дисфункцією [23-25] та погіршенням прогнозу [26].

Згідно з положеннями Міжнародної кампанії за виживання при сепсисі 2016, пацієнти з гіперперфузією, протягом перших 3 годин реанімаційних заходів повинні отримати не менше 30 мл/кг розчинів кристалоїдів внутрішньовенно (*сильна рекомендація, низька якість доказів*).

Цей фіксований об'єм рідини дозволяє клініцистам ініціювати реанімацію, визначити більш конкретну інформацію про пацієнта й очікувати більш точних результатів вимірювань гемодинаміки. І хоча проведено мало контрольованих досліджень, які підтверджували цей обсяг рідини, недавні інтервенційні дослідження описали цю практику на ранніх етапах ресусцитації, і дані спостережень її підтримують [19].

Основна передумова ранньої цілеспрямованої ресусцитації при шоці - виправити невідповідність між загальною доставкою та споживанням кисню до виникнення незворотного пошкодження клітин, тобто до СПОН.

Великі об'єми перелитої рідини, що необхідні при лікуванні СШ, можуть привести до гіперволемії, яка є не менш небезпечною, ніж гіповолемія. Згідно з сучасними концепціями, темп інфузійної терапії необхідно коригувати залежно від динамічних показників, таких як реакція організму на інфузію.

1.5 Тести для оцінки реакції організму на введення рідини

Були запропоновані динамічні методи вимірювання параметрів для оцінки ефективності рідинної ресусцитації, які продемонстрували кращу діагностичну точність при прогнозуванні наявності в пацієнтів реакції на інфузію, яка проявляється збільшенням серцевого викиду (СВ) та ударного

об'єму (УО) у відповідь на введення рідини. Ці методи включають пасивний підйом ніг і рідинну пробу на зміну СВ і ударного індексу [27].

Тест з пасивним підйомом ніг пацієнта. Для дослідження реакції кровообігу на транзиторне збільшення переднавантаження можна використовувати власний обсяг крові пацієнта («аутотрансфузія»). Венозне повернення може бути збільшене шляхом пасивного підйому ніг під стандартизованим кутом 45° на 30-90 сек. після опускання головного кінця ліжка, початково піднятого на 45° [28]. Це призводить до оборотного потоку 150-300 мл крові з венозних ємнісних судин нижньої частини тіла до грудної клітки, так зване самостійне об'ємне навантаження (self-volume challenge). Якщо після підняття нижніх кінцівок СВ і УО збільшуються на $\geq 12 - 15\%$, слід вважати, що організм реагує на інфузію, якщо ж ні – інфузійну терапію слід обмежити і застосовувати вазопресори. Boulain et al. вперше продемонстрували можливість цього тесту для прогнозування реакції на рідину шляхом вимірювання змін артеріального тиску при пасивному підйомі ніг [144]. Тест з підйомом ніг інформативний, як на тлі спонтанного дихання, так і за його відсутності і не втрачає значущості при порушеннях ритму серця [30]. Крім того, проведення інотропної та/або вазопресорної підтримки не обмежує чутливість цього прийому [31]. У клінічних умовах результати PLR-тесту можуть бути оцінені при безперервному вимірюванні СВ і УО [29], в тому числі і за допомогою неінвазивних методів, див. нижче.

Проба з інфузійним навантаженням (fluid challenge). Логічним і достовірним способом перевірити, чи відповідає пацієнт на інфузійне

навантаження, є введення обмеженого об'єму, як правило, 300-500 мл рідини (5-10 мл/кг, при цьому, ймовірно, більш доцільно розраховувати цей обсяг на передбачену масу тіла) за 10-30 хв [32], та визначення зміни СВ та УО як було описано вище.

Кожен раз, як інфузія вважається необхідною, слід заздалегідь визначити чіткі кінцеві точки ефективності і безпеки, щоб максимізувати ефективність рідин, що вводяться та мінімізувати їх потенційні згубні наслідки [33, 34].

Ліберальна інфузійна терапія пацієнтів з СШ, тобто високий позитивний баланс рідини, може провокувати поліорганну недостатність з несприятливим наслідком [35].

«Міжнародне керівництво з лікування важкого сепсису і СШ: 2016 (Міжнародна кампанія за виживання при сепсисі)» рекомендує:

- Подальша додаткова інфузійна терапія коригується, ґрунтуючись на даних частоті повторної оцінки стану гемодинаміки (*BPS*).
- Рекомендується, щоб інфузійна терапія застосовувалася до тих пір, поки в цьому буде необхідність з точки зору основних параметрів гемодинаміки, і до їх поліпшення в динаміці (*BPS*).

1.6 Вибір розчинів для інфузії

При проведенні рідинної ресусцитації при сепсисі досі відсутні очевидні докази наявності переваг будь-якого з сучасних інфузійних розчинів.

1.6.1 Кристалоїдні розчини

«Міжнародне керівництво з лікування тяжкого сепсису і септичного

шоку(2016) рекомендує:

- при виборі інфузійної терапії перевагу слід віддавати розчинам кристалоїдів як на початковому етапі терапії сепсису / септичного шоку, так і в подальшому, для поповнення обсягу внутрішньосудинної рідини (*сильна рекомендація, помірна якість доказів*).

Однак питання про те, чи впливає кристалоїдний склад на результати пацієнта, залишається без відповіді [36]. Настанови рекомендують збалансовані розчини кристалоїдів або ізотонічний розчин в якості інфузійної терапії у пацієнтів з сепсисом / септичним шоком (*слабка рекомендація, низька якість доказів*) [19]. На сьогоднішній день, розчином, що найбільш використовується з метою рідинної ресусцитації залишається ізотонічний 0,9% натрію хлорид.

Розчин 0,9% натрію хлориду

Розчин 0,9% натрію хлориду (NS - Normal solution) історично був найбільш популярною рідиною для внутрішньовенного введення [37]. Він є одним з перших сольових розчинів, які були запропоновані для лікування крововтрати і зневоднення організму. Однак розчин NS близький до плазми крові лише за осмолярністю, а вміст іонів натрію і особливо іонів хлору (154 ммоль / л) в ньому є значно вищим.

Існують дані, що доводять, що внутрішньовенне введення великих обсягів (>2,5-3 л) розчину NS може викликати гіперхлоремічний метаболічний ацидоз [38, 39] і сприяти підвищенню рівня запальних маркерів [40] та гострому пошкодженню нирок [41, 42], що збільшує ризик смерті [43-45].

Гіперхлоремія змінює нирковий кровообіг, і, отже, функцію нирок.

Експериментальне дослідження на тваринах показало, що збільшення концентрації хлориду в сироватці (але не збільшення концентрації натрію) призводить до звуження ниркової афферентної артерії, зниження ниркового кровотоку і швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [46, 47]. У одному рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) здорові добровольці отримали внутрішньовенну інфузію 2 л розчину NS болюсно, або 2 л розчину Хартмана болюсно. Дослідники виявили, що виділення натрію і води у тій групі, якій вводили розчин NS, було повільніше в порівнянні з групою, якій вводили розчин Хартмана [48], що узгоджується з гіперхлоремічним зниженням ШКФ. Інше РКД продемонструвало зниження нирково-кортикальної перфузії і ниркового кровотоку на магнітно-резонансній томографії у здорових добровольців після болюсної інфузії 2 л розчину NS та відсутність змін ниркової перфузії після болюсної інфузії 2 л розчину збалансованих кристалоїдів [49]. Ретроспективний аналіз 1940 пацієнтів у ВІТ виявив, що гіперхлоремія протягом 72 годин після надходження у ВІТ і збільшення концентрації хлориду в сироватці на кожні 5 ммоль/л були пов'язані з подальшим збільшенням смертності (скориговане відношення шансів [OR] 1,37, 95% довірчий інтервал [CI] 1,11 - 1,69) [50].

Збалансовані кристалоїдні розчини

Кристалоїдні розчини зі складом електролітів, близьким до плазми (збалансовані кристалоїди, такі як стерофундин або Рінгер-малат) часто застосовуються як альтернатива ізотонічному розчину натрію хлориду [51].

Декілька обсерваційних досліджень [52-54], та окремі багаточентрові

РКД [55, 56] припустили, що використання збалансованих кристалоїдів пов'язане з більш низькою частотою гострого пошкодження нирок, ниркової замісної терапії і смерті. Крім того, виявилось, що існує дозозалежне співвідношення: при збільшенні застосування збалансованого кристалоїдного розчину, пропорційно знижується смертність на 7,5% [57]. Однак, у двох пілотних дослідженнях [41, 58] було повідомлено, що суттєвої різниці між результатами пацієнтів, які отримали збалансовані кристалоїди і тими, хто отримував розчин NS немає. Але вже рік потому, тими ж авторами було проведено велике РКД у ВІТ п'яти академічних центрів за участю 15 802 дорослих пацієнтів в критичному стані та було доведено, що застосування збалансованих кристалоїдних розчинів для внутрішньовенної інфузії призводило до зниження частоти летальних наслідків з будь-якої причини, зменшення частоти стійкої ниркової дисфункції, меншої необхідності в нирково-замісній терапії, ніж застосування розчину NS [56].

У 2015 році Raghunathan K. та ін. опублікували ретроспективний аналіз 60 734 пацієнтів з важким сепсисом, у яких застосування збалансованих кристалоїдних розчинів було пов'язано з більш низькою смертністю (RR 0,84, 95% довірчий інтервал 0,76-0,92) незалежно від призначення колоїдів [59]. Однак, розчини Рінгер-лактат, дисоль, ацесоль, трисоль не є ідеальними збалансованими кристалоїдними розчинами через гіпоосмолярність (таблиця 1.6.1), а отже, їх використання при стані гіпоосмолярності (дизелектролітемія, набряк ендотелію судин, легенів, ШКТ, мозку [60] тощо) не є сприятливим.

Таблиця 1.6.1

Склад розчинів кристалоїдів у порівнянні з плазмою [61, 62]

Препарат	Молярна концентрація, ммоль/л							Осмолярність (мосм/л)
	Катіони				Аніони			
	Na	K	Ca	Mg	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Лактат/ацетат	
Плазма крові	142	4	2,5	1,5	103	27	-	290
0,9 % NaCl	154	-	-	-	154	-	-	308
Розчин Рінгер-лактатний	130	4	2	-	109	-	27	270
Дисоль	126	-	-	-	103	-	23	252
Ацесоль	109	13	-	-	99	-	23	244
Трисоль	133	13	-	-	99	47	-	292

На сьогоднішній день, існують більш збалансовані кристалоїдні розчини: Sterofundin ISO і Ringer malat, які більш збалансовані не тільки за складом, а й за осмолярністю та резервною лужністю (табл.1.6.2).

Таблиця 1.6.2

Хімічний склад розчинів Sterofundin ISO та Ringer malat [63, 64]

Препарат	Молярна концентрація, ммоль/л								Осмолярність (мосм/л)
	Катіони				Аніони				
	Na	K	Ca	Mg	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Лактат	Малат	
Плазма крові	142	4	2,5	1,5	103	27	-	-	290
Sterofundin ISO / Ringer malat	145	4	2,5	1,0	127	-	24	5	309

Показником грубого ішемічного і токсичного ураження тканин при синдромі ішемії / реперфузії, який виникає при септичному шоці, може служити величина відкладення кальцію в мітохондріях клітин. Ці зміни

називають «метаболічною гіпоксією» тканин, яка характеризується істотним дисбалансом процесів синтезу і ресинтезу молекули АТФ клітинними мітохондріями.

Аніон малату є ключовою проміжною ланкою в основному біохімічному процесі виробництва енергії, відомому як цикл трикарбонових кислот (ЦТК), що відбувається в мітохондріях клітин [65-67]. Встановлено важливе значення малату для виробництва енергії в організмі під час аеробних і анаеробних умов. В аеробних умовах, окислення малату в оксалоацетат забезпечує зниження еквівалентів мітохондрій через малат-аспартатну човникову систему. В анаеробних умовах, коли накопичення надлишку відновлювальних еквівалентів пригнічує гліколіз, одночасне відновлення яблучної кислоти в сукцинат і окислення до оксалоацетата здатні видаляти накопичувальні відновлювальні еквіваленти. Це підкреслює позитивну роль малату в процесах інгібування гліколізу і виробництві енергії [67-69]. Доведено, що введення малату щурам підвищує концентрацію мітохондріального малату, покращує мітохондріальне дихання і виробництво енергії [69]. Таким чином, застосування яблучної кислоти може бути корисним при септичному шоці.

При рН 7,4 малат натрію в основному знаходиться в іонних формах: іони натрію і малату. L-малат, проміжна ланка ЦТК, грає важливу роль в транспортуванні НАДН (нікотинамід-аденіндинуклеотиду) з цитозолу в мітохондрії для виробництва енергії. НАДН та ФАДН₂ отримують шляхом гліколізу та інших цитозольних реакцій, за рахунок окислення ланцюгів перенесення електронів з утворенням АТФ в мітохондріях. L-малат легко

абсорбується, проникає в мітохондрії через клітинну мембрану і сприяє виробництву енергії [70]. Застосування L-малату сприяє більш аеробному виробництву АТФ [71]. Було висловлено припущення, що застосування малату може активувати продукування АТФ з ЦТК через анаплеротичні реакції [72].

У порівнянні з лактатом ацетат є кращим донатором резервної лужності. Він метаболізується в організмі в бікарбонат протягом 15 хв [73], тоді як лактат перетворюється в бікарбонат за більш тривалий час [74]. Ацетат метаболізується в бікарбонат в усіх органах, навіть в умовах шоку, а лактат - лише в печінці. В умовах шоку лактат може метаболізуватися гірше, що значно ускладнює для клініциста визначення вираженості лактат-ацидозу при критичних станах [75]. Більше того, у ацетату відсутній так званий кальцій-зв'язуючий ефект, властивий лактату [76], а гіпокальціємія є найбільш частою причиною коагулопатії, яку найлегше коригувати.

Таким чином, комбінацію малату і ацетату можна вважати близькою до оптимальної для збалансованих розчинів. З огляду на широке застосування збалансованих кристалоїдних розчинів в світі, виникла необхідність в проведенні великих РКД щодо впливу їх на результати пацієнтів з СШ.

1.6.2 Застосування колоїдних розчинів при септичному шоці

Стара модель оригінального принципу Старлінга передбачала, що підвищення колоїдно-осмотичного тиску при інфузії колоїдних розчинів буде сприяти переведенню рідини з інтерстицію у внутрішньосудинне русло. Таким чином, ефективність колоїдних розчинів у порівнянні з кристалоїдними в

питанні корекції гіповолемії повинна бути вище.

Перегляд класичного принципу Старлінга пояснює вищезгадані невідповідності наявністю ендотеліального глікокаліксного шару (ЕГ). ЕГ значно пошкоджується при СШ та гіперволемії, яка може виникнути при масивній інфузійній терапії. Наслідком його пошкодження є нездатність ЕГ утримувати колоїди. Тому ефективність цих розчинів значно знижується, а шкідливий вплив - збільшується.

1.6.2.1 Природний колоїдний розчин - альбумін

«Міжнародне керівництво з лікування важкого сепсису і септичного шоку: 2016 (Міжнародна кампанія за виживання при сепсисі)» рекомендує:

- Дозволено використовувати альбумін в якості основного доповнення до розчинів кристалоїдів на етапі інфузійної терапії у пацієнтів з сепсисом/СШ для поповнення об'єму внутрішньосудинної рідини, особливо тоді, коли хворі потребують значної кількості кристалоїдів (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

На жаль, внаслідок високої вартості, альбумін не завжди доступний для хворих з септичним шоком [77].

1.6.2.2 Синтетичні колоїдні розчини

Розчини гідроксиетилкрохмалю (ГЕК)

В останні роки була переглянута концепція застосування розчинів ГЕК при сепсисі. Доведені результати збільшення частоти гострого пошкодження нирок (ГПН) [78-80], частоти ниркової замісної терапії [81, 82], тривалості ниркової замісної терапії [83]. Також доведено негативний вплив розчинів ГЕК

на функцію згортання крові [84, 85]. Найсуттєвішим є те, що інфузія ГЕК збільшує смертність серед пацієнтів з септичним шоком [86, 87]. Міжнародне керівництво з лікування важкого сепсису і септичного шоку: 2016 вже не рекомендує використовувати розчини ГЕК для заміщення об'єму внутрішньосудинної рідини у пацієнтів з сепсисом/септичним шоком (*сильна рекомендація, висока якість доказів*) [19].

Розчини похідних желатину

Ще одним колоїдним розчином, який часто використовують для інфузійної терапії є розчин похідних желатину. Желатин був одним з перших синтетичних колоїдів, які використовувалися для рідинної ресусцитації у людей [88]. Сьогодні стали доступними різні модифікації молекул желатину (оксиполіжелатин, сукцинільований або модифікований рідкий желатин, і зв'язаний з сечовиною желатин), і він більш широко використовується.

Застосування розчинів желатину було пов'язано з нижчою частотою ГПН в порівнянні з застосуванням ГЕК високої молекулярної маси у пацієнтів з сепсисом [82]. У підгрупі рандомізованого дослідження CRISTAL у Annane et al. (2008), була відзначена тенденція до зниження смертності пацієнтів з септичним шоком при застосуванні розчину желатину в порівнянні із застосуванням 0,9% розчину натрію хлориду або розчину Рінгера [89].

Комбінованим препаратом цієї групи колоїдів на ринку України є 4% розчин сукцинільованого желатину, розчиненого в збалансованому розчині (Рінгера ацетат), середня молекулярна маса якого - 30 000 Да. Іонний склад препарату представлений у табл. 1.6.3.

Таблиця 1.6.3

Іонний склад 4% розчину сукцинільованого желатину (Україна) [90]

Препарат	Молярна концентрація, ммоль/л							Осмолярність (мосм/л)
	Катіони				Аніони			
	Na	K	Ca	Mg	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Ацетат	
Плазма крові	142	4	2,5	1,5	103	27	-	290
4% розчин желатину	130	5,4	0,9	1,0	85	-	27	216-273

Виведення здійснюється в основному через нирки. Тривалість гемодинамічного ефекту препарату - близько 3-4 годин.

На жаль, досі відсутні якісні дослідження, які порівнюють використання желатинів та інших рідин у пацієнтів з сепсисом або септичним шоком. Випробування, проведені серед пацієнтів в критичному стані, були узагальнені в недавньому метааналізі [91]. Використання желатину у дорослих пацієнтів з критичними станами не збільшувало смертність (ВШ 1.10; 95% ДІ 0.85-1.43; низька якість доказів) або частоту ГПН (ВШ 1.35; 95% ДІ 0.58-3.14; дуже низька якість доказів) в порівнянні з альбуміном або кристалоїдами. Ці результати є обмеженими, оскільки дослідження не фокусувалися на пацієнтах в критичному стані. Вищезгаданий мережевий метааналіз у Rochwerg et al. не виявив будь-яких рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнюють желатини з кристалоїдами [33]. Враховуючи низьку якість доступних даних та вартість препарату, Міжнародне керівництво з лікування важкого сепсису і септичного шоку-2016 рекомендує: слід використовувати переважно розчини кристалоїдів в порівнянні з желатином з метою інфузійної терапії сепсису/септичного шоку (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

Згідно з даними дослідження VISEP [92], багато ВІТ замінили ГЕК на желатин в якості розчину для об'ємної замісної терапії першої лінії, без обмеження дози навіть в разі ниркової недостатності .

Тому на сьогодні, актуальним є дослідження ефективності ресусцитації розчинами желатину (вплив на гемодинаміку, показники шоку) і безпеки (вплив на гемостаз, функцію нирок, наслідки) у пацієнтів з септичним шоком.

1.6.3 Застосування при септичному шоці збалансованого електролітного розчину в комбінації з сорбітолом

Збалансований полійонний розчин з лактатом натрію і сорбітолом (таблиця 1.6.4) поєднує в собі властивості кристалоїдних і колоїдних засобів і широко застосовується в Україні [93], Росії [94], Азербайджані [95], Казахстані [96], Узбекистані [97], Китаї [98].

Таблиця 1.6.4

Склад збалансованого полійонного розчину з лактатом натрію і 6%

сорбітолом в порівнянні з плазмою

Препарат	Молярна концентрація, ммоль/л							Осмолярність (мосм/л)
	Катіони				Аніони			
	Na	K	Ca	Mg	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Лактат	
Плазма крові	142	4	2,5	1,5	103	27		290
Розчин з лактатом і 6% сорбітолом	272	4	0,9	2,1	112,7	-	169,5	891

Завдяки високій гіперосмолярності препарат сприяє надходженню рідини з міжклітинного простору в судинне русло, що поліпшує мікроциркуляцію і

перфузію тканин [99]. Переміщення рідини з міжклітинного сектора у внутрішньосудинний супроводжується збільшенням ОЦК шляхом збільшення об'єму плазми, поліпшуються мікроциркуляція і реологія крові. Завдяки потужному специфічному осмодіуретичному ефекту сорбітолу, що пов'язаний з відсутністю у людини природних механізмів реабсорбції багатоатомних спиртів в проксимальних ниркових каналцях, відмічається виражена діуретична дія [100].

Введений в організм сорбітол швидко включається до загального метаболізму (рис. 1.2). Велика частка сорбітолу (90%) метаболізується в печінці під впливом сорбітолдегідрогенази у фруктозу. Фруктоза, в свою чергу, під впливом ферментів гексокінази і фруктокінази, метаболізується до фруктозо-6-фосфату і фруктозо-1-фосфату, які є субстратами для утворення глікогену і/або надходять до ЦТК для вироблення енергії [101, 102].

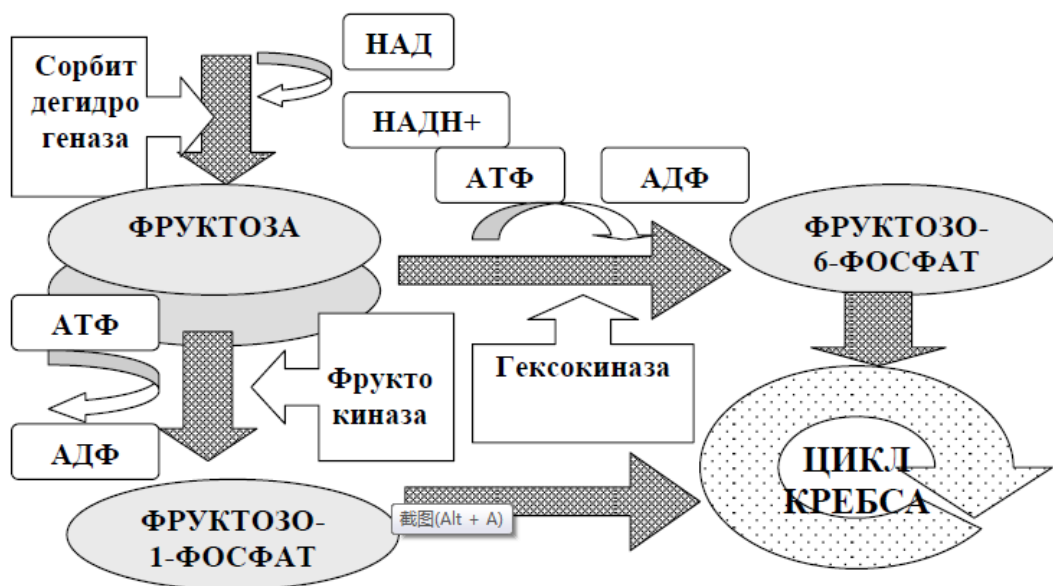


Рис. 1.2 Метаболізм сорбітолу [103]

10% сорбітолу метаболізується в міоцитах, кардіоміоцитах, клітинах головного мозку. 5% відкладається в тканинах мозку, кардіоміоцитах і скелетній мускулатурі, 6-12% виводиться з сечею. За даними багатьох авторів, сорбітол швидко розкладається: 10% його виділяється з сечею та калом, а 70-90% - з повітрям у вигляді вуглекислого газу, адже кінцевими продуктами метаболізму фруктози, що утворюється з сорбітолу в печінці, в ЦТК є АТФ, H_2O і CO_2 . Сорбітол не накопичується в інтерстиції, погано проникає через клітинну мембрану і тому зберігається в клітині, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Лактат-аніон, що міститься в препараті, сприяє корекції КЛС плазми, а також, беручи участь в реакціях вуглеводно-енергетичного обміну, відновлює і стимулює функції клітин ретикулоендотеліальної системи, печінки і нирок.

Всі ці якості дають підстави для застосування збалансованого полійонного розчину з лактатом натрію і сорбітолом для об'ємної замісної терапії патологічних станів різної етіології, таких як геморагічний шок [104], політравма [99], опіки, септичний шок [105, 106], для детоксикаційної терапії при станах різного походження, наприклад сепсис, панкреатит, ХНН, інфекційні захворювання для протинабрякової терапії при набряках головного мозку, набряках інших органів тощо.

Слід звернути увагу на те, що в опублікованих дослідженнях недостатньо вивчено ефективність і безпеку розчинів, що містять сорбітол у пацієнтів з сепсисом і септичним шоком. З огляду на наявність і широке застосування цих препаратів в Україні, виникає нагальна потреба в освітленні цієї теми і зборі

інформації щодо безпеки і ефективності їх застосування у цих пацієнтів.

1.7 Методи контролю ефективності інфузійної терапії

Питання динамічного спостереження за станом хворого, зокрема, визначення реакції організму на інфузію, та визначення показників, що обговорювалися вище, є визначальним для проведення подальшої інфузійної терапії у хворих з СШ. Однак для адекватного лікування необхідно визначати й інші параметри.

Середній артеріальний тиск (АТсер) – визначальний показник перфузії тканин і доставки кисню при шоці. Досягнення величини цього показника ≥ 65 мм рт.ст. є визначальним для адекватної терапії шоку. Вимірювати АТсер при тяжкому шоці слід прямим методом. На жаль, ця умова в Україні не виконується, що погіршує якість лікування.

Центральний венозний тиск (ЦВТ). Положення про те, що показник ЦВТ є найважливішим критерієм адекватності інфузії при шоці, зокрема, СШ, переглянуто, оскільки здатність прогнозувати реакцію на інфузію на підставі його значень обмежена [107]. Наприклад, у здорової людини з нормальним судинним об'ємом ЦВТ може бути низьким, але вона не потребує додаткової інфузійної терапії [108]. З іншого боку, деякі пацієнти з високими показниками переднавантаження, тобто високими значеннями ЦВТ, можуть отримати користь від додаткового введення рідини.

На жаль, у великої групи пацієнтів фізіологічні зміни можуть впливати на ЦВТ і, тим самим, робити цей показник ненадійним для оптимізації

переднавантаження [109]. Навіть традиційне твердження, що низький ЦВТ є надійним показником для визначення реактивності на об'єм, мав позитивну прогностичну цінність тільки у 47% пацієнтів з сепсисом [110]. Використання ЦВТ як початкової мети ресусцитації, а також для оцінки переднавантаження може призвести до помилкових висновків, адже є декілька факторів, що можуть впливати на ЦВТ поза статусом внутрішньосудинного об'єму.

Оновлений метааналіз свідчить про те, що немає жодних доказів, які б підтримували використання ЦВТ для ведення інфузійної терапії. Цей підхід до рідинної ресусцитації не повинен використовуватися [111].

Серцевий викид (СВ), ударний індекс (УІ). Визначення СВ в динаміці часто є визначальним для оцінки рідинного статусу пацієнта і необхідності в подальшій інфузії рідини. Якщо цей показник від початку знижений і підвищується у відповідь на інфузію на $\geq 12 - 15\%$, як уже згадувалося вище, то подальша інфузійна терапія необхідна, якщо ж ні, то необхідне застосування вазопресорних або кардіотонічних препаратів, тому значення визначення СВ при СШ важко переоцінити. Згідно з законом Франка-Старлінга, зв'язок між переднавантаженням і серцевим викидом є нелінійним. Для оцінки продуктивності серця можуть бути використані доступні розумінню значення СВ або УІ [112].

Оцінка переднавантаження - один з ключових моментів в моніторингу гемодинаміки. Рідинне відновлення при сепсисі направлено на збільшення переднавантаження для досягнення максимального приросту серцевого викиду.

Зараз існує досить велика кількість високоспецифічних і ефективних

методів моніторингу гемодинамічного статусу з розрахунком центральної гемодинаміки: методика артеріальної транспульмональної термодилуції, езофагеальна доплероскопія, технології LidCO і PulseCO, термодилуція, аналіз форми пульсової хвилі (PiCCOplus) та інші [113].

Доставка кисню. В основі шоку лежить невідповідність між доставкою і споживанням кисню, і забезпечення доставки кисню є важливою метою лікування хворих з шоком. Показник доставки кисню корелює з виживанням у хворих з СШ [114].

Доставка O_2 пропорційна СВ і вмісту O_2 в артеріальній крові (CaO_2):

$$DO_2 = СВ \times CaO_2,$$

де DO_2 – доставка кисню (мл/хв); СВ – серцевий викид (л/хв); CaO_2 – вміст O_2 в артеріальній крові (мл/л).

Вміст кисню в крові (*content*, CO_2) відображає його загальну кількість і виражається в об'ємних відсотках (об.%, мл/дл) або мл O_2 в 1 л крові (мл/л). Вміст O_2 може бути розрахований для артеріальної (CaO_2) та венозної крові (CvO_2) за формулою:

$$CaO_2 = [O_2\text{-Hb}] + [O_2\text{-плазма}] = [(1,34 \times Hb \times SO_2) + (PO_2 \times 0,031)] / 100,$$

де CaO_2 – вміст O_2 в артеріальній крові (мл/л); 1,34 – константа Гюффера (може варіювати від 1,34 до 1,39); Hb – концентрація гемоглобіну в крові (г/л); SO_2 – насичення гемоглобіну киснем (%); PaO_2 – парціальний тиск кисню в крові (мм рт. ст.); 0,031 – коефіцієнт перерахунку. Для розрахунку вмісту O_2 в артеріальній (CaO_2) чи венозній (CvO_2) крові підставляються відповідні значення PO_2 та SO_2 .

Як вже зазначалося вище, кількістю розчиненого O_2 можна знехтувати, похибка при цьому не перевищить 2-3%. Виходячи з умови розрахунку CaO_2 , доставка O_2 до тканин може бути розрахована за допомогою наступного

рівняння:

$$DO_2 \sim 1,34 \times SaO_2 \times CB \times Hb / 100,$$

де DO_2 – доставка O_2 з артеріальною кров'ю (мл/хв); 1,34 – константа Гюффера; Hb – концентрація гемоглобіну в крові (г/л); SaO_2 – насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем (%); CB – серцевий викид (л/хв); 100 – індекс перерахунку одиниць.

Сатурація центральної венозної крові ($ScvO_2$) є одним з параметрів для визначення глобальної адекватності транспорту кисню і потреби в ньому.

При СШ як доставка кисню, так і споживання кисню дисфункціональні. Деякі автори стверджують, що нормалізація $ScvO_2$ (до 70%) в якості додаткової цілі терапії може бути корисною [115], в той час як інші стверджують, що більш висока $ScvO_2$ може збільшити ризик смертності [116]. Збільшення $ScvO_2$ може вказувати на поліпшення доставки кисню, але це не виключає триваючої гіпоксії. Це пов'язано з тим, що високий рівень $ScvO_2$ також може відобразити погане споживання кисню тканинами, що викликане дисфункцією системи тканинного дихання при сепсисі, дисфункцією капілярної перфузії і зміненою мітохондріальною функцією [117]. Таким чином, вважається, що нормалізація цього показника є важливою при лікуванні шоку.

Лактат та кліренс лактату. Коли еукаріотичні клітини метаболізують глюкозу для створення АТФ, схожа реакція гліколізу розділяє молекулу глюкози на дві молекули пірувату з фосфорилляцією двох молекул АДФ в АТФ і відновленням двох молекул НАД в НАДН (рис. 1.3).

В аеробних умовах піруват переміщується в мітохондрії, де піддається окисленню з утворенням великої кількості АТФ, яке є необхідним для зворотного окислення НАДН в $НАД^+$.

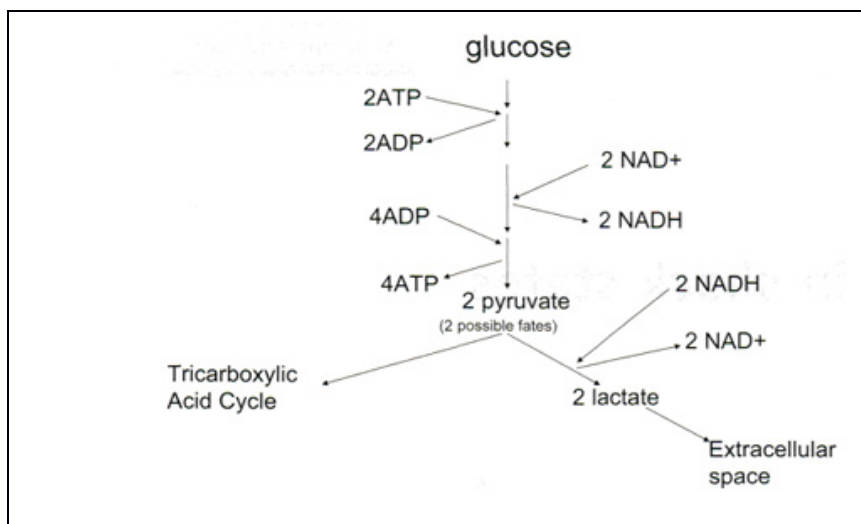


Рис. 1.3 Схема гліколізу і перетворення пірувату в лактат [118]

Описана вище реакція неможлива в анаеробних умовах. В анаеробних умовах відбувається відновлення пірувату в лактат з окисненням НАДН в НАД⁺. НАД⁺ повторно входить в гліколіз. Лактат залишає клітину і по системі кровотоку переноситься в органи (печінку, нирки, серце, головний мозок), де він може метаболізуватися до пірувату.

Таким чином, невелика кількість лактату завжди присутня в кровотоку (до 2 ммоль/л) [119]. При шоккових станах при активації анаеробного гліколізу рівень лактату може корелювати зі ступенем гіпоксії тканин і органів, тому визначення лактату є основою для оцінки гіперперфузії. Незалежно від джерела, підвищені рівні лактату пов'язані з гіршими результатами [19]. Так, якщо концентрація лактату становить >4 ммоль/л, смертність від СШ складає >51% [120-122]. Рівень лактату використовується в якості прогностичного критерію смертності [123].

$$\text{Кліренс лактату} = \left[\frac{(\text{вихідний рівень лактату} - \text{поточний рівень лактату})}{\text{вихідний рівень лактату}} \right] \times 100\%$$

де вихідний рівень лактату вимірюються на початку ресусцитації, поточний рівень лактату зазвичай вимірюється через певний час після початку ресусцитації.

Кліренс лактату відображає стан організму при шоці. Якщо стан погіршується і швидкість синтезу лактату більша, ніж його метаболізму, то кліренс лактату негативний, а якщо стан стабілізується і синтез лактату повільніший, ніж його метаболізм, кліренс лактату – позитивний.

Кліренс лактату в дискретний момент часу видається більш надійним прогностичним показником, ніж окреме початкове значення лактату [124, 125]. Було продемонстровано, що збільшення кліренсу лактату на 10% відповідає зменшенню внутрішньолікарняної смертності пацієнтів з септичним шоком на 11%. Крім того, у септичних пацієнтів з кліренсом лактату $\geq 20\%$ протягом перших 8 год ресусцитації, відносний ризик смертності знижується на 22%, в порівнянні з пацієнтами, у яких кліренс лактату $\leq 20\%$ [126].

На практиці рівні лактату можуть бути швидко і достовірно виміряні за допомогою газоаналізаторів крові або ручних аналізаторів [127].

pH та BE (Base Excess, дефіцит лугів). Лактат-ацидоз розвивається при збільшенні утворення лактату або при порушенні його утилізації під час септичного шоку. Ступінь і тривалість гіперлактацидемії та низький рівень pH і BE, що пов'язаний з гіперперфузією, корелюють з розвитком поліорганної недостатності і несприятливим результатом [128].

BE – це концентрація титрованого іона водню, що необхідна для повернення pH до 7,4 при збереженні PCO_2 40 мм рт. ст. Деякі системні оцінки (шкали) використовують рівень pH і лактату для оцінки метаболічного ацидозу з тканинної гіперперфузії. Davis і ін. в ретроспективному дослідженні 674

пацієнтів повідомили, що ВЕ перевершує рН в якості маркера метаболічного ацидозу після шоку. Було доведено, що при септичному шоці рівень ВЕ у тих пацієнтів, що вижили завжди був значно вищим, ніж у тих, хто помер [129].

ВЕ використовується як показник тяжкості захворювання, відповіді на терапію, а також як предиктор результатів пацієнтів з СШ. Тобто швидка нормалізація рівнів рН і ВЕ також є одним із критеріїв для оцінки ефективності ресусцитації при СШ [130].

Висновки до розділу 1:

Узагальнення даних аналізу літературних джерел свідчить:

- Сепсис і септичний шок – серйозні проблеми для системи охорони здоров'я, від цих захворювань, за даними 2013 – 2015 років, страждають мільйони людей у всьому світі, більш ніж 25% з них - помирають [1, 2]. Останнім часом існує тенденція до збільшення захворюваності на септичний шок [9, 10], він став більш поширеним в відділеннях інтенсивної терапії.
- Одним із провідних заходів інтенсивної терапії хворих із сепсисом є рання рідинна ресусцитація, яка достовірно забезпечує зростання показника виживаності хворих із сепсисом у найближчі 28 днів. При цьому при проведенні рідинної ресусцитації при сепсисі досі відсутні очевидні докази наявності переваги будь-якого із сучасних плазмозамінників.
- Сучасна світова література мало висвітлює ефективність і безпечність застосування препаратів різних груп, зокрема желатину і сорбітолу у пацієнтів з СШ. Практично відсутні порівняльні дослідження можливостей застосування різних груп інфузійних розчинів у хворих на СШ, не

досліджені їх вплив на функцію нирок і згортуючу систему у хворих з СШ.

- Враховуючи викладене, існує нагальна потреба у висвітленні цієї теми та зборі інформації щодо безпечності та ефективності застосування зазначених розчинів у пацієнтів з СШ.

Матеріали даного розділу оприлюднені в таких наукових працях:

1. Tinglan Zuo, S. Solyarik. The influence of solution choice on fluid resuscitation in patients with septic shock. ScienceRise: Medical Science, 2021, №1(40): 40-48. DOI: 10.15587/2519-4798.2021.224654

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької теми кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О Богомольця «Оптимізація методів анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії у пацієнтів різних вікових груп». (Реєстраційний номер 0115U004161). Дисертант є виконавцем фрагменту зазначеної теми.

Дана робота є проспективним рандомізованим контрольованим клінічним дослідженням, заснованим на аналізі результатів, що отримані шляхом вивчення змін гемодинаміки, біохімічних маркерів септичного шоку і змін функції нирок і згортання крові у хворих з септичним шоком. Збір і аналіз даних здійснювався на базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця - відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) Київської міської клінічної лікарні № 4, в період з 2016 по 2020 роки.

2.1. Загальна характеристика хворих

У дослідження увійшли 123 пацієнти у віці від 19 до 96 років (середнього віку $66,1 \pm 16,5$ років, 50 чоловіків і 73 жінок), що були госпіталізовані у ВАІТ, мали активну хірургічну інфекцію (перитоніт, інфікований панкреатит, інфіковане поранення, гангрена кінцівки тощо) і знаходилися в стані септичного шоку. 48 (39,0%) з них були переведені з ургентного хірургічного

відділення в зв'язку з наявністю показання до переведення в ВАІТ (шоковий стан). У 75 (61,0%) пацієнтів з них, шок розвинувся під час лікування у ВАІТ. Септичний шок визначався відповідно до критеріїв The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [17], як сепсис (збільшення балів за шкалою SOFA на 2 і більше) з рівнем лактату плазми понад 2 ммоль/л і потребою в вазопресорах для підтримання середнього артеріального тиску на рівні 65 мм рт. ст.

Критерії включення у дослідження:

- 1) Вік старше 18 років;
- 2) Інформована згода пацієнта або його законного представника на участь у дослідженні;
- 3) Наявність гіпотензії (АТсер <65 мм рт. ст. та потреба у симпатоміметиках);
- 4) Рівень лактату артеріальної крові >2 ммоль/л;
- 5) Наявність доведеного або ймовірного джерела інфекції;
- 6) Наявність гіповолемії за клінічними критеріями, тобто чутливість до інфузійної терапії.

Критерії виключення з дослідження:

- 1) Наявність наперед відомої інкурабельної патології, що визначає прогноз хворого (неоперабельна онкопатологія 4 стадії, тотальний мезентеріальний тромбоз, повторне ГПМК з глибоким порушенням свідомості та ін.);

2) Наявність тяжкої серцево-судинної патології, що може бути конкуруючою причиною гіпотензії;

3) Масивна інфузійна терапія (>1000 мл кристалоїдного або будь-яка кількість колоїдного розчину) протягом 3 годин до скринінгу.

Усі хворі, що відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення, після рандомізації, були включені у дослідження. Рандомізація проводилась за допомогою генератора випадкових чисел Random.org. Вони були рандомізовані до одної з наступних груп:

I група (Sorb група, Sorb. – Sorbitol, n=32) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл збалансованого полійонного розчину з 6% сорбітом та 1,9% лактатом натрію;

II група (Gel група, Gel. – Gelatin, n=31) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл колоїдного розчину 4% модифікованого рідкого желатину (сукцинільованого желатину) у збалансованому полійонному розчині (Рінгера ацетат);

III група (Bal група, Bal. – Balanced crystalloids, n=29) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл збалансованого полійонного розчину (Рінгера ацетат) с 0,07% L-малатом;

IV група (NS група, NS - Normal solution, контрольна) (n=31) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду.

Характеристика груп представлена у таблицях 2.1, 2.2, 2.3.

Аналіз даних, наведених у таблиці 2.1 показав, що загальні характеристики усіх 4-х груп були цілком однорідними, як за гендерним, віковим складом, зростом, вагою, ІМТ, шкалою АРАСНЕ II, шкалою SOFA, так і за іншими показниками.

Статистично значущої різниці між групами пацієнтів не було ($p > 0,05$).

Таблиця 2.1

Характеристики груп пацієнтів

Показник	I група	II група	III група	IV група	p
Кількість, n (%)	32 (26.02%)	31 (25.20%)	29 (23.58%)	31 (25.20%)	-
Чоловіки, n (%)	11 (34.4%)	12 (38.7%)	16 (55.2%)	11 (35.5%)	0.327
Вік, роки, Me (Min-Max)	74.5 (27-92)	66.0 (19-96)	63.0 (31-82)	67.0 (31-89)	0.280
Вага (кг), Me (Q1; Q3)	70.5 (60,0; 85.0)	75.5 (65.0; 87.0)	72.0 (62.5; 82.5)	73.0 (64.0; 85.5)	0.271
Зріст (см), M ± SD	169.69 ±8.07	173.85 ± 8.83	170.81 ± 9.18	171.07 ± 8.17	0.220
ІМТ (кг / м ²) Me (Q1; Q3)	24.99 (21.22; 29.68)	25.56 (22.82; 31.72)	25.86 (22.86; 31.62)	24.88 (21.04; 30,05)	0.122
Вихідна оцінка за шкалою АРАСНЕ II (бали), M ± SD	14.64 ±4.59	14.77 ±4.07	15.25 ±4.87	14.43 ±5.48	0.952
Вихідна оцінка за шкалою SOFA (бали), Me (Q1; Q3)	6 (5; 8)	6 (6; 8)	7 (5; 8.5)	6 (5; 8)	0.507
Вихідний рівень лактату (ммоль/л), M ± SD	5.68 ± 2.46	4.00 ± 0.77	5.50 ± 2.53	5.47 ± 2.47	0.112
Вихідний рівень АТсер (мм. рт. ст.), M ± SD	68 ± 8 (64 – 72)	67 ± 6 (64 – 70)	68 ± 8 (65 – 72)	66 ± 6 (62 – 69)	0.643
Швидкість інфузії норадреналіну (мкг/ кг/хв), Me (Q1; Q3)	0,08 (0,05; 0.25)	0.19 (0,05; 0.60)	0.17 (0,09; 0.40)	0.16 (0,03; 0.30)	0.247

У таблиці 2.2 представлено розподіл пацієнтів у групах за віком. За цим показником групи дослідження також були однорідними, $p = 0.280$.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів у групах за віком

Вік, роки	I група	II група	III група	IV група	Всього
До 30	1 (3.1%)	2 (6.5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.4%)
31-40	2 (6.3%)	0 (0%)	3 (10.3%)	4 (12.9%)	9 (7.3%)
41-50	2 (6.3%)	2 (6.5%)	5 (17.2%)	0 (0%)	9 (7.3%)
51-60	5 (15.6%)	8 (25.8%)	2 (6.9%)	5 (16.1%)	20 (16.3%)
61-70	5 (15.6%)	8 (25.8%)	13(44.8%)	9 (29.0%)	35 (28.5%)
71-80	11(34.4%)	3 (9.7%)	5 (17.2%)	5 (16.1%)	24 (19.5%)
Після 81	6 (18.8%)	8 (25.8%)	1 (3.4%)	8 (25.8%)	23 (18.7%)
Всього	32	31	29	31	123

У таблиці 2.3 і на рис. 2.1 представлено розподіл хворих в групах за локалізацією хірургічної інфекції, ці групи також були цілком однорідними, $p = 0.549$.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих у групах за джерелом хірургічної інфекції, n (%)

Джерело інфекції	I група	II група	III група	IV група	Всього
Кишкова непрохідність	11(34.4%)	12(38.7%)	10(34.5%)	13(41.9%)	46 (37.4%)
Перфорація порожнистих органів	12(37.5%)	13(41.9%)	7 (24.1%)	6 (19.4%)	38 (30,9%)
Інфікований панкреатит	3 (9.4%)	4 (12.9%)	5 (17.2%)	2 (6.5%)	14 (11.4%)
Частковий мезентеріальний тромбоз	3 (9.4%)	1 (3.2%)	2 (6.9%)	2 (6.5%)	8 (6.5%)
Гангрена нижньої кінцівки	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.9%)	3 (9.7%)	5 (4.1%)
Абсцес	3 (9.4%)	0 (0%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	7 (5.7%)
Апендицит	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.2%)	1 (0.8%)
Сальпінгоофорит	0 (0%)	1 (3.2%)	1 (3.4%)	2 (6.5%)	4 (3.3%)
Всього	32	31	29	31	123

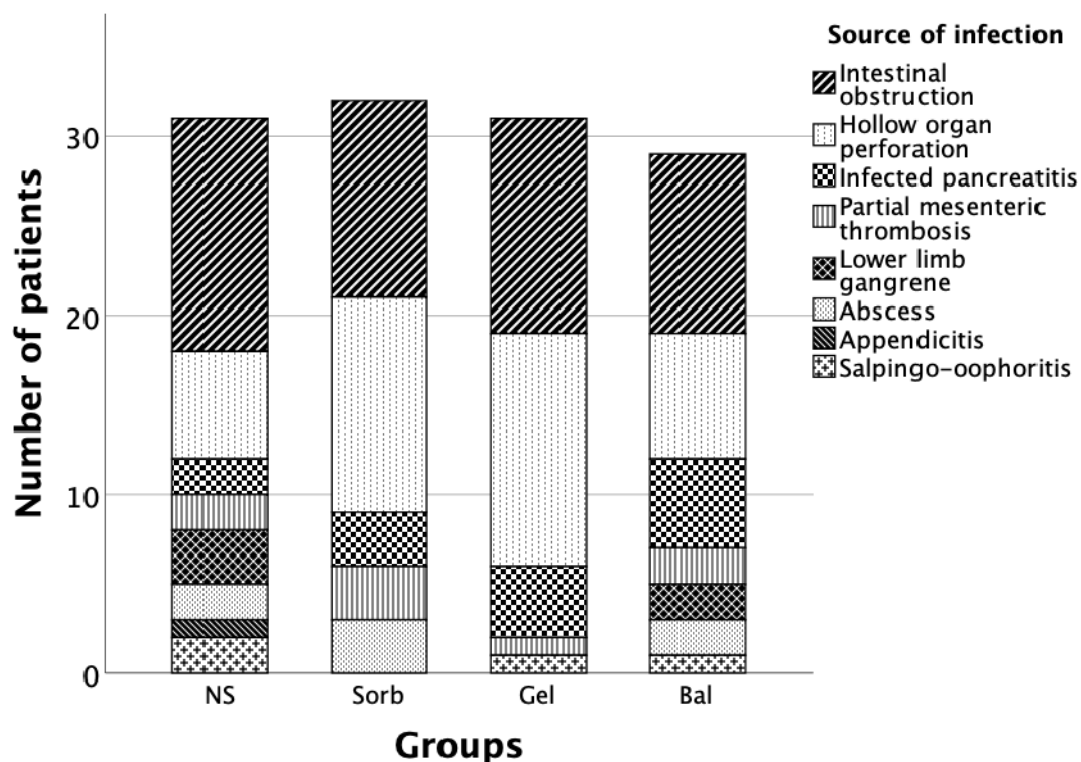


Рис. 2.1 Діаграма розподілу хворих у групах за джерелом хірургічної інфекції

Розподіл хворих у групах за усіма супутніми захворюваннями був рівномірним (таблиця 2.4), $p > 0,05$.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих у групах за супутніми захворюваннями, n (%)

	I група	II група	III група	IV група	Всього	p
ГХ	18 (56.3%)	21 (67.7%)	12 (41.4%)	15 (48.4%)	66 (53.7%)	0.198
ІХС	23 (71.9%)	24 (77.4%)	21 (72.4%)	21 (67.7%)	89 (72.4%)	0.866
ІМ в анамнезі	8 (25.0%)	2 (6.5%)	5 (17.2%)	5 (16.1%)	20 (16.3%)	0.261
ГПМК в анамнезі	6 (18.8%)	4 (12.9%)	3 (10.3%)	3 (9.7%)	16 (13.0%)	0.701
Аритмія	9 (28.1%)	9 (29.0%)	12 (41.4%)	8 (25.8%)	38 (30.9%)	0.565
ЦД	8 (25.0%)	4 (12.9%)	5 (17.2%)	7 (22.6%)	24 (19.5%)	0.624
ХОЗЛ	10 (31.3%)	4 (12.9%)	10 (34.5%)	4 (12.9%)	28 (22.8%)	0,072
Анемія	7 (21.9%)	7 (22.6%)	14 (48.3%)	12 (38.7%)	40 (32.5%)	0,076
Онкопатологія	15 (46.9%)	12 (38.7%)	5 (17.2%)	11 (35.5%)	43 (35.0%)	0.102
Всього	32	31	29	31	123	

Після рандомізації пацієнтів, але до початку інфузії, були виміряні базові параметри гемодинаміки та рівень лактату артеріальної крові, показники загального та біохімічного аналізів крові, що передбачені локальним стандартом лікування хворих КМКЛ №4.

2.2. Моніторинг гемодинаміки

Показники гемодинаміки, такі як СВ, СІ, УО, УІ, контролювались за допомогою езофагального доплерівського датчика та відповідного до нього монітора (CardioQ ODM+, модель № 9051-6935, Deltex Medical, Великобританія, рис. 2.1) та за допомогою аналізу швидкості пульсової хвилі (приліжковий монітор з функцією безперервного вимірювання СВ методом esCCO™, модель: BSM-3562, Nihon Kohden, Японія, рис. 2.2).

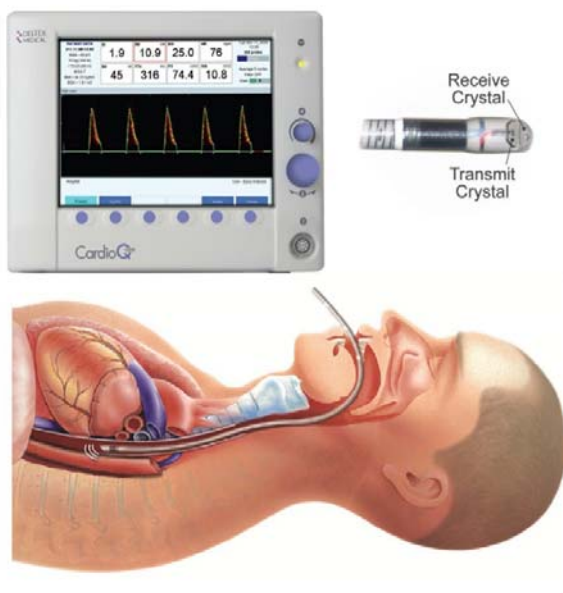


Рис. 2.1 Монітор езофагального доплера (CardioQ ODM+), модель № 9051-6935, Deltex Medical, великобританія

Монітор езофагального доплера (CardioQ-ODM+) безперервно та безпосередньо вимірює швидкість кровотоку в аорті методом ультразвукової доплерографії за допомогою мінімально інвазивного доплерівського датчика. Датчик розміщується у стравоході пацієнта, близько до низхідної частини аорти на рівні T5 / T6.



Рис. 2.2 Приліжковий монітор з функцією безперервного вимірювання серцевого викиду методом esCCO™, модель: BSM-3562, Nihon Kohden, Японія

Метод esCCO™ (розрахунковий безперервний серцевий викид) – це нова технологія визначення серцевого викиду за часом передачі пульсової хвилі (ЧППХ), що розраховується на основі динних пульсоксиметрії та сигналів ЕКГ для кожного циклу ЕКГ та периферичної пульсової хвилі, дозволяє безперервно та неінвазивно вимірювати серцевий викид.

Також монітувались: неінвазивний АТ, пульсоксиметрія, частота пульсу, ЕКГ, частота серцевих скорочень (ЧСС). Усі показники гемодинаміки фіксувались кожні 5 хвилин.

2.3. Програма рідинної ресусцитації при септичному шоці

Інфузія препаратів у всіх групах виконувалась за принципом Goal-Directed therapy [131]: після стартового скринінгу проведений тест з швидкою інфузією (протягом 15 - 18 хвилин) 500 мл відповідного препарату і зареєстрована динаміка параметрів гемодинаміки - зростання СВ. При зростанні $\geq 12\%$ тест вважався позитивним, інфузія тривала з застосуванням 500 мл розчину 0,9% натрію хлориду в кожній групі, після чого знову вимірювали параметри. Інфузія розчину 0,9% натрію хлориду повторювалась до втрати гемодинамічної відповіді на інфузію або досягнення загального обсягу інфузії 20 мл/кг маси тіла (МТ) протягом 2 год. Середній обсяг інфузії склав 1550 ± 260 мл.

У пацієнтів була катетеризована внутрішня яремна вена, усі препарати введені через центральний венозний катетер (certofix duo 720, B. Braun, Німеччина), діаметр катетера G16, швидкість введення 27 – 33 мл/хв.

Реєстрували загальний об'єм інфузії та баланс рідини за перші 24 год.

2.4. Клініко-лабораторні показники тяжкості септичного шоку та безпеки застосування різних видів розчинів

До початку рідинної ресусцитації у всіх 4-х групах фіксували:

1) Показники загального аналізу крові (ЗАК), в тому числі кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, рівень гемоглобіну, гематокрит і т.д.

ЗАК виконувався за допомогою гематологічного аналізатора Swelab Alfa Plus Standard (Boule Diagnostics, Швеція).

2) Показники біохімічного аналізу крові, в тому числі: рівень білірубіну, креатиніну, електролітів Na^+ K^+ Cl^- тощо. Біохімічний аналіз виконувався за допомогою аналізатора Stat Profile pHOX Ultra (NOVA Biomedical, США).

3) Кислотно-лужний стан (КЛС) та газів крові з центральної вени, в тому числі: pH, PO_2 , PCO_2 , BE, ScvO_2 . КЛС та газів крові визначались за допомогою газоаналізатора Easy Blood Gas (REF 6101, Medica Corporation, США).

4) Коагулограма, в тому числі; протромбіновий індекс (ПТІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), фібриноген.

5) Рівень лактату плазми. Вміст лактату визначався за допомогою фотометричної експрес-системи Accutrend Plus (Roche, Німеччина, Рис. 2.3).



Рис. 2.3 Фотометрична експрес-система Accutrend Plus, Roche, Німеччина

Повторний забір ЗАК, біохімічного аналізу крові проводився на 2-гу добу, вміст лактату артеріальної крові та показники згортальної системи крові

визначались через 2 години після старту рідинної ресусцитації, КЛС та газів крові з центральної вени визначались через 1 годину. За допомогою формули розраховувався 2-х годинний кліренс лактату.

Для оцінки впливу інфузійної терапії на функцію нирок визначали рівень креатиніну, ШКФ, швидкість діурезу (мл/кг/год), добову і кумулятивну (за 7 днів) кількість діурезу, добовий і кумулятивний баланс рідини. У разі виявлення гострого ушкодження функції нирок проводилася оцінка за системою RIFLE та АКІ.

Після опитування, фізикального та клініко-лабораторного обстеження пацієнтів розраховувались бали за шкалою оцінки гострих фізіологічних розладів і хронічних порушень стану II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, син.: APACHE II) та SOFA (Додатки 3 і 4). Обидві оцінки повторювались на 2-гу добу.

2.5. Первинні, вторинні і кінцеві точки дослідження

Пацієнт знаходився під наглядом команди дослідників до виписки зі стаціонару або смерті. Первинні точки дослідження: 1) вплив вибору розчину для ресусцитації на гемодинаміку; 2) показник доставки кисню (DO_2), доставка кисню з артеріальної крові розраховувалась як $1,34 \times SaO_2 \times CB \times Hb/100$, де 1,34 - константа Гюффнера, SaO_2 – насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем (%), Hb – концентрація гемоглобіну в крові (г/л). Вторинні точки дослідження: 3) добовий об'єм інфузії та баланс рідини; 4) нормалізація рН, ВЕ, сатурації центральної венозної крові ($ScvO_2$); 5) рівень лактату сироватки та 2-х

годинний кліренс лактату, кліренс лактату обчислювався як (вихідний лактат - лактат через 2 години) / вихідний лактат x 100%; 6) вплив на функцію нирок (зміна концентрації креатиніну та ШКФ); 7) зміна концентрації хлору в крові; 8) вплив на функцію згортання; 9) зміна оцінки тяжкості стану пацієнтів за добу за шкалою SOFA та APACHE II. Кінцеві точки дослідження: 10) тривалість перебування у ВАІТ та стаціонарі; 11) сумарний час без підтримки симпатоміметиків та ШВЛ протягом 7 та 28 днів; 12) 7 та 28-денна летальність.

2.6. Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку проводили в програмному середовищі SPSS Statistics 25.0,0 (IBM Corporation, 2018). Для перевірки нормальності розподілу застосували критерій Шапіро-Уїлкі. Залежно від типу розподілу даних застосовували методи параметричної (критерій Стюдента, дисперсійний аналіз ANOVA, для тестування гомогенності дисперсії - критерій Левена, для повторних множинних порівнянь: критерій Тьюкі, критерій Ньюмена - Кейлса, метод групування вибірок з найменш значущою різницею = Least Significant Difference method, критерій Даннетта, Т-критерій парних вибірок) та непараметричної (критерій хі-квадрат, тест Крускала-Уолліса, Критерій Вілкоксона, U-тест Манна-Уїтні) статистики. У текстовій частині роботи внутрішні дані при нормальному розподілі представлені у вигляді показників параметричної статистики «середнє арифметичне (M) ± стандартне відхилення (SD)». При подачі графічної інформації приведена стандартна похибка (SE). Для деяких показників вказані -95% і + 95% довірчі інтервали (ДІ).

Непараметричні внутрішні дані наведені у вигляді «медіана – Me (нижній кuartиль – Q_1 ; верхній кuartиль – Q_3)». Середній вік для наочності представлений у вигляді «медіана (мінімум-максимум)». Усі результати статистичної обробки наведені з точністю відповідних експериментальних показників, для чого використовували правило арифметичного округлення. В роботі статистично достовірною вважалася різниця при ймовірності помилкового спростування нульової гіпотези менше ніж 5% ($p < 0,05$).

Таким чином, клініко-епідеміологічні характеристики груп демонструють відповідність пацієнтів, які увійшли до дослідження критеріям включення і виключення. Методи інфузійної терапії, клінічного, лабораторного та інструментального моніторингу дозволяють провести адекватну і ціль-орієнтовану ІТ та створюють можливість коректної організації дослідження і статистичної обробки отриманих даних.

Висновки до розділу 2:

1. Розроблена структура дослідження дозволяла досягнути сформульованої мети шляхом виконання завдань дослідження.
2. Відповідність науково-методичним і біоетичним вимогам організації досліджень була досягнута завдяки розробці критеріїв включення та виключення пацієнтів.
3. Вибір клініко-параклінічних і статистичних методів дослідження був проведений відповідно зпланованим меті і завданням дослідження.

4. Склад груп дослідження в повному обсязі відповідав сформульованим критеріям включення.

5. Клініко-епідеміологічної характеристики груп дослідження, застосовані методи інтенсивної терапії та інфузійної терапії та програми моніторингу довели можливість проведення коректної статистичної обробки.

Матеріали даного розділу оприлюднені в наступних наукових працях:

1. Тінлань Цзо, Ф.С. Глумчер, Є.В. Дьомін. Порівняння ефективності рідинної ресусцитації хворих із септичним шоком розчинами рінгер-малат та ізотонічним розчином натрію хлориду. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2018, № 4 (85): 71-75. DOI: 10.25284/2519-2078.4(85).2018.151504
2. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров. Выбор источника забора крови для измерения уровня лактата у пациентов с септическим шоком. Медицина невідкладних станів, 2020, т.16, №7-8: 104-107. DOI: 10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223707.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕМОДИНАМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАРТОВОЇ
ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ РОЗЧИНАМИ РІЗНИХ ГРУП У ХВОРИХ НА
СЕПТИЧНИЙ ШОК

3.1. Динаміка середнього артеріального тиску під час застосування різних видів розчинів для ресусцитації

Показники середнього артеріального тиску (АТсер) визначалися кожні 5 хв протягом 2-х годин від початку ресусцитації. Динаміка цього показника представлена в таблиці 3.1 та на рис. 3.1.

Таблиця 3.1

Динаміка середнього артеріального тиску (АТсер, мм рт. ст.), М (\pm SD)

Час	I група	II група	III група	IV група
0:00	68 (8)	67 (6)	68 (8)	66 (6)
0:05	<u>80 (12)</u>	<u>80 (15)</u>	<u>81 (15)</u>	<u>75 (14)</u>
0:10	<u>81 (11)</u>	<u>80 (11)</u>	<u>85 (16)</u>	<u>83 (15)</u>
0:15	<u>85 (11)</u>	<u>83 (13)</u>	<u>87 (18)</u>	<u>79 (16)</u>
0:20	<u>85 (11)</u>	<u>84 (12)</u>	<u>85 (16)</u>	<u>78 (12)</u>
0:25	<u>83 (10)</u>	<u>83 (11)</u>	<u>83 (11)</u>	<u>75 (13)</u>
0:30	<u>83 (11)</u>	<u>84 (13)</u>	<u>80 (13)</u>	<u>76 (11)</u>
0:35	<u>83 (13)</u>	<u>83 (14)</u>	<u>81 (14)</u>	<u>74 (10)</u>
0:40	<u>80 (13)</u>	<u>81 (11)</u>	<u>78 (12)</u>	<u>72 (9)</u>
0:45	<u>80 (15)</u>	<u>84 (13)</u>	<u>77 (11)</u>	<u>70 (8)</u>
0:50	<u>79 (14)</u>	<u>82 (13)</u>	<u>77 (12)</u>	69 (9)*
0:55	<u>78 (13)</u>	<u>79 (9)</u>	<u>75 (11)</u>	68 (8)*
1:00	<u>78 (12)</u>	<u>78 (10)</u>	<u>77 (11)</u>	67 (8)*
1:05	<u>77 (12)</u>	<u>78 (9)</u>	<u>75 (11)</u>	69 (8)*

Продовження табл. 3.1

Час	I група	II група	III група	IV група
1:10	<u>77 (11)</u>	<u>81 (13)</u>	<u>75 (12)</u>	68 (9)*
1:15	<u>76 (12)</u>	<u>81 (11)</u>	<u>75 (11)</u>	67(7)*
1:20	<u>75 (11)</u>	<u>79 (8)</u>	<u>75 (12)</u>	67 (6)*
1:25	<u>75 (12)</u>	<u>79 (9)</u>	<u>74 (12)</u>	67 (8)*
1:30	<u>76 (12)</u>	<u>79 (9)</u>	<u>74 (12)</u>	66 (6)*
1:35	<u>76 (13)</u>	<u>81 (13)</u>	73 (13)*	67 (10)*
1:40	<u>78 (15)</u>	<u>80 (9)</u>	75 (15)*	66 (8)*
1:45	<u>76 (14)</u>	<u>80 (10)</u>	74 (15)*	66 (7)*
1:50	<u>75 (14)</u>	<u>79 (10)</u>	73 (14)*	66 (8)*
1:55	<u>76 (15)</u>	<u>77 (8)</u>	74 (15)*	66 (9)*
2:00	<u>76 (16)</u>	<u>77 (9)</u>	74 (15)*	67 (9)*

Примітка. Підкреслено показники, які достовірно різняться ($p < 0,05$) з вихідним рівнем.

* - різниця з вихідним рівнем показника не достовірна.

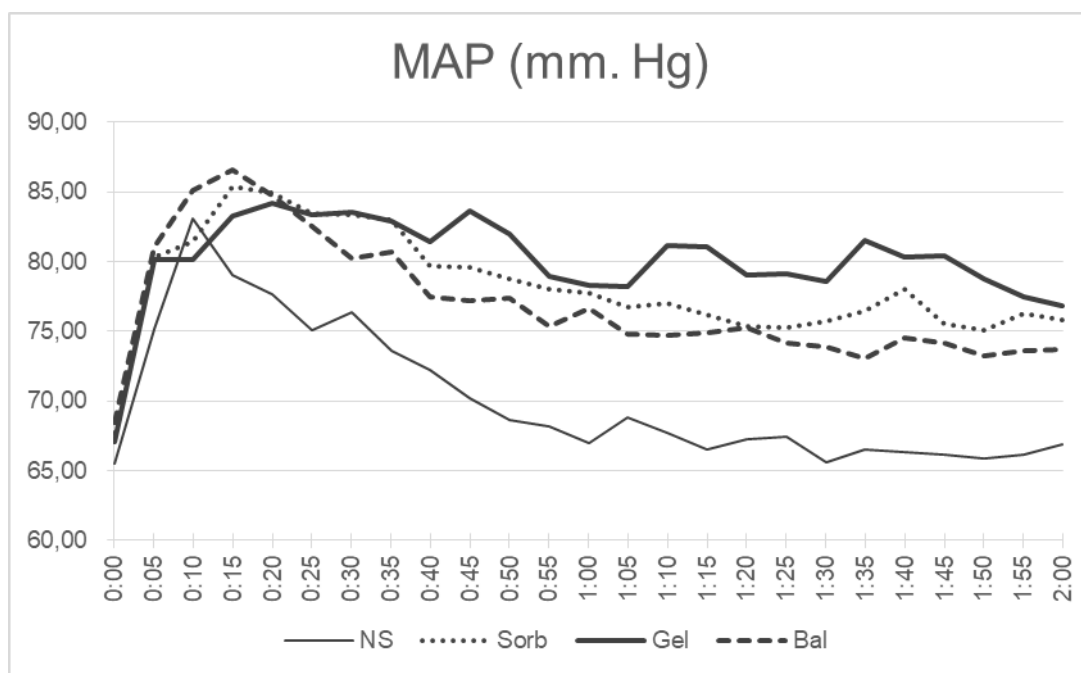


Рис. 3.1 Динаміка середнього артеріального тиску (АТсер, мм рт. ст.)

Вихідні показники АТсер відповідали визначенню шоку і між ними не було розбіжностей, $p = 0,643$.

Після початку інфузії досліджуваних препаратів зростання АТсер помітили в усіх групах. Значуще збільшення АТсер спостерігали вже на 5-й хвилині ($p_I < 0,001$, $p_{II} < 0,001$, $p_{III} < 0,001$ і $p_{IV} = 0,005$).

Максимальний приріст АТсер в I групі виявили на 15-й хвилині. Він становив + 26.06% початкового показника ($p < 0,001$). У II групі максимальне збільшення зафіксоване на рівні + 25,41% ($p < 0,001$) на 20-й хвилині дослідження. У III групі максимальний приріст спостерігали на 15-й хвилині, + 26,43% ($p < 0,001$). У IV групі встановили максимальне збільшення на 10-й хвилині, + 26,83% ($p < 0,001$).

Значущої відмінності між всіма групами до 40-ї хвилини не спостерігали ($p > 0,05$). На 45-й хвилині виникли відмінності між показниками АТсер IV та II груп ($p = 0,007$). На 50-й хвилині у IV групі показник АТсер не відрізнявся від вихідного ($p = 0,139$), проте були значущі розбіжності з рівнем АТсер в I, II і III групах ($p = 0,019$, $0,001$ і $0,031$), відмінності між I, II і III групами не встановили ($p = 0,485$). Через 1 годину 35 хвилин від початку дослідження у III групі показник АТсер відновився до вихідного рівня ($p = 0,072$) і відрізнявся тільки від показника АТсер в II групі ($p = 0,026$), значущої відмінності між I і II групами не виявили ($p = 0,092$). Через 2 години приріст АТсер в I групі залишився на рівні + 11,99% початкового показника ($p = 0,037$) і в II групі – на рівні + 14,48% початкового показника ($p < 0,001$), значущої відмінності між I і II групами не виявили ($p = 0,995$).

Таким чином, можна констатувати, що при проведенні стартової інфузійної терапії усі досліджувані препарати були ефективні протягом перших 15 хвилин. В подальшому в групі IV (NS) ефективність терапії значно зменшувалася у порівнянні з іншими групами, що підтверджується низькими показниками АТсер. Аналізуючи криві, представлені на рис.3.1 та площу під відповідними кривими, можа зробити висновок, що найбільший вплив на рівень АТсер справила інфузійні терапія з застосуванням розчину желатину. За потужністю впливу на АТсер групи можна розподілити таким чином: II (Gel) > I (Sorb) > III (Bal) > IV (NS).

3.2. Динаміка частоти серцевих скорочень у разі застосування різних видів розчинів для ресусцитації

Динаміку частоти серцевих скорочень також досліджували кожні 5 хв. Результат дослідження подано в таблиці 3.2 та на рис. 3.2.

Таблиця 3.2

Динаміка частоти серцевих скорочень (ЧСС, уд./хв), М (±SD)

Час	Показник	I група	II група	III група	IV група
0:00	М (±SD)	105 (20)	108 (20)	107 (19)	109 (16)
0:05	М (±SD)	105 (19)	104 (23)	104 (18)	107 (16)
	P	0,765	<u>0,022</u>	<u>0,005</u>	0,206
0:10	М (±SD)	105 (19)	104 (21)	101 (17)	105 (16)
	P	0,734	<u>0,014</u>	<u>0,004</u>	<u>0,043</u>
0:15	М (±SD)	104 (17)	102 (19)	102 (16)	106 (16)
	P	0,486	<u>0,002</u>	<u>0,012</u>	0,316

Продовження таблиці 3.2

Час	Показник	I група	II група	III група	IV група
0:20	M (\pm SD)	105 (17)	102 (20)	102 (17)	106 (16)
	P	0,780	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,009</u>	0,267
0:25	M (\pm SD)	105 (17)	104 (19)	102 (18)	106 (16)
	P	0,873	<u>0,034</u>	<u>0,004</u>	0,317
0:30	M (\pm SD)	106 (17)	103 (17)	102 (17)	106 (16)
	P	0,664	<u>0,009</u>	<u>0,015</u>	0,300
0:35	M (\pm SD)	106 (17)	103 (18)	103 (17)	108 (17)
	P	0,595	<u>0,017</u>	<u>0,048</u>	0,752
0:40	M (\pm SD)	105 (17)	103 (18)	103 (18)	107 (16)
	P	0,840	0,067	<u>0,048</u>	0,410
0:45*	M (\pm SD)	105 (18)	105 (18)	104 (18)	108 (16)
	P	0,933	0,273	0,130	0,636
0:50	M (\pm SD)	106 (18)	106 (17)	105 (19)	107 (15)
0:55	M (\pm SD)	106 (19)	105 (19)	103 (17)	108 (13)
1:00	M (\pm SD)	106 (18)	105 (19)	104 (17)	108 (16)
1:05	M (\pm SD)	106 (19)	104 (19)	103 (18)	108 (16)
1:10	M (\pm SD)	106 (19)	105 (16)	104 (17)	107 (14)
1:15	M (\pm SD)	105 (20)	104 (16)	105 (16)	108 (16)
1:20	M (\pm SD)	105 (19)	104 (17)	105 (17)	107 (17)
1:25	M (\pm SD)	106 (19)	105 (17)	105 (16)	107 (16)
1:30	M (\pm SD)	105 (19)	104 (16)	106 (17)	107 (15)
1:35	M (\pm SD)	106 (20)	107 (18)	107 (17)	107 (15)
1:40	M (\pm SD)	107 (21)	106 (17)	107 (17)	108 (15)
1:45	M (\pm SD)	106 (21)	105 (16)	110 (19)	107 (15)
1:50	M (\pm SD)	106 (20)	106 (17)	109 (19)	108 (15)
1:55	M (\pm SD)	106 (21)	104 (16)	108 (20)	107 (14)
2:00	M (\pm SD)	106 (20)	106 (18)	107 (19)	107 (14)

Примітка. Порівняно показники ЧСС з вихідним рівнем, показник p підкреслено, якщо $p < 0,05$.

* - Починаючи від 45 хв до кінця дослідження статистичної різниці у групах не було ($p > 0,05$).

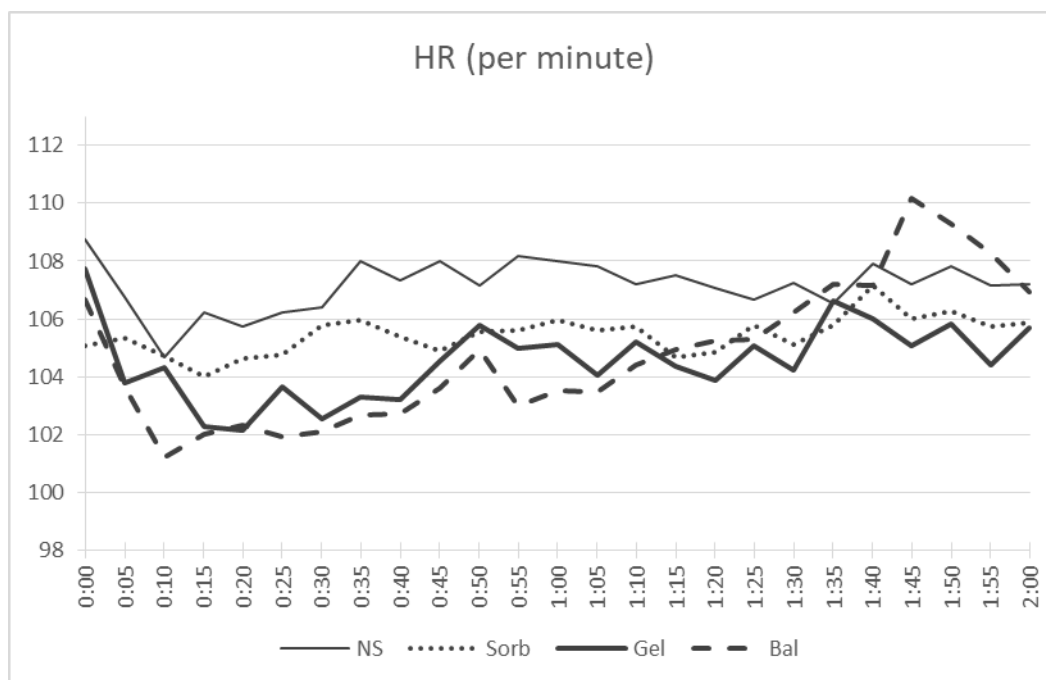


Рис. 3.2 Динаміка частоти серцевих скорочень (ЧСС, уд./хв)

У більшості хворих усіх досліджуваних груп на момент початку дослідження спостерігали тахікардію, причому між вихідними показниками ЧСС не було розбіжностей, $p = 0,941$.

Після інфузії препаратів, у I групі не виявляли значущої зміни ЧСС ($p > 0,05$). На відміну від I групи, у II і III групах після інфузії препарату на 5-й хвилині відразу встановили значуще уповільнення ЧСС $-3,70\%$ ($p = 0,022$) і $-2,80\%$ ($p = 0,005$). Максимальне зниження ЧСС спостерігали на 20-й хвилині в II групі $-5,56\%$ ($p < 0,001$), значуще уповільнення ЧСС тривало до 35-ї хвилини, від 40-ї хвилини до 2-ї години не було розбіжностей між показником ЧСС та вихідним рівнем ($p > 0,05$). У III групі мінімальний показник був на 10-й хвилині, $-5,61\%$ ($p = 0,004$), значуще уповільнення тривало до 40-ї хвилини, від 45-ї хвилини до 2-ї години показник ЧСС не відрізнявся від вихідного ($p > 0,05$).

У IV групі тільки спостерігали значуще уповільнення ЧСС на 10-й хвилині -3,67% ($p = 0,043$), від 15-ї хвилини до 2-ї години не було розбіжностей між показником ЧСС та вихідним рівнем ($p > 0,05$).

Статистично значущої відмінності між показниками ЧСС I, II, III і IV груп не отримали в жодному з вимірювань ($p > 0,05$).

Таким чином, внаслідок проведеної інфузійної терапії в усіх групах спостерігалось раннє зниження ЧСС, яке тривало 10-15 хв від початку інфузії. Але потім стабілізувалось на цифрах, близьких до вихідних значень без достовірної різниці між групами.

3.3. Динаміка серцевого викиду під час застосування різних видів розчинів для ресусцитації

Показники серцевого викиду визначали кожні 5 хвилин протягом перших двох годин дослідження. Динаміка серцевого викиду (СВ) представлена в таблиці 3.3 та на рис. 3.3.

Таблиця 3.3

Динаміка серцевого викиду (СВ, л/хв), М (\pm SD)

Час	Показник	I група	II група	III група	IV група
0:00	М (\pm SD)	4,40 (1,48)	4,64 (1,61)	4,34 (1,32)	4,10 (1,24)
0:05	М (\pm SD)	4,85 (1,37)	4,96 (1,68)	4,66 (1,19)	4,53 (1,46)
	P	<u>0,001</u>	<u>0,005</u>	<u>0,004</u>	<u>0,001</u>
0:10	М (\pm SD)	5,21 (1,38)	5,32 (1,78)	4,62 (1,28)	4,66 (1,45)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,027</u>	<u>0,001</u>

Продовження табл.3.3

Час	Показник	I група	II група	III група	IV група
0:15	M (\pm SD)	5,39 (1,50)	5,32 (1,7)	4,68 (1,27)	4,86 (1,62)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,010</u>	<u><0,001</u>
0:20	M (\pm SD)	5,51 (1,59)	5,44 (1,67)	4,83 (1,18)	4,69 (1,53)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,002</u>	<u>0,001</u>
0:25	M (\pm SD)	5,54 (1,6)	5,67 (1,59)	4,81 (1,42)	4,67 (1,52)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,009</u>	<u><0,001</u>
0:30	M (\pm SD)	5,58 (1,55)	5,67 (1,51)	4,87 (1,37)	4,64 (1,39)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,009</u>	<u><0,001</u>
0:35	M (\pm SD)	5,61 (1,62)	5,75 (1,6)	4,82 (1,26)	4,63 (1,33)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,018</u>	<u><0,001</u>
0:40	M (\pm SD)	5,60 (1,62)	5,75 (1,55)	4,93 (1,47)	4,41 (1,26)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,024</u>	<u>0,008</u>
0:45	M (\pm SD)	5,43 (1,66)	5,76 (1,52)	4,95 (1,35)	4,29 (1,32)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,011</u>	0,180
0:50	M (\pm SD)	5,47 (1,7)	5,75 (1,5)	4,99 (1,34)	4,11 (1,31)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,011</u>	0,917
0:55	M (\pm SD)	5,47 (1,74)	5,73 (1,58)	4,77 (1,27)	4,15 (1,27)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,044</u>	0,762
1:00	M (\pm SD)	5,46 (1,69)	5,81 (1,64)	4,86 (1,27)	4,13 (1,33)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,018</u>	0,827
1:05	M (\pm SD)	5,40 (1,77)	5,75 (1,66)	4,74 (1,22)	4,07 (1,31)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,049</u>	0,881
1:10	M (\pm SD)	5,48 (1,80)	5,81 (1,70)	4,81 (1,24)	4,09 (1,38)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,018</u>	0,952
1:15	M (\pm SD)	5,31 (1,80)	5,79 (1,61)	4,70 (1,17)	4,03 (1,28)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,049</u>	0,665
1:20	M (\pm SD)	5,26 (1,85)	5,71 (1,59)	4,81 (1,10)	4,02 (1,27)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,019</u>	0,609
1:25	M (\pm SD)	5,28 (1,85)	5,80 (1,58)	4,68 (1,08)	4,00 (1,26)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,049</u>	0,528

Продовження табл.3.3

Час	Показник	I група	II група	III група	IV група
1:30	М (\pm SD)	5,42 (1,84)	5,69 (1,54)	4,71 (1,17)	3,94 (1,21)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,047</u>	0,254
1:35	М (\pm SD)	5,28 (1,83)	5,94 (1,66)	4,75 (1,14)	3,92 (1,21)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,043</u>	0,202
1:40	М (\pm SD)	5,20 (1,70)	5,81 (1,67)	4,92 (1,28)	3,93 (1,22)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,024</u>	0,268
1:45	М (\pm SD)	5,17 (1,71)	5,76 (1,65)	5,00 (1,33)	3,98 (1,15)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,023</u>	0,434
1:50	М (\pm SD)	5,24 (1,72)	5,78 (1,59)	4,85 (1,40)	3,91 (1,14)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,086	0,209
1:55	М (\pm SD)	5,21 (1,75)	5,68 (1,58)	4,79 (1,52)	3,92 (1,16)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,155	0,191
2:00	М (\pm SD)	5,25 (1,79)	5,79 (1,68)	4,62 (1,26)	3,85 (1,10)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,258	0,083

Примітка. Порівняно показники СВ з вихідним рівнем, показник підкреслено, якщо $p < 0,05$.

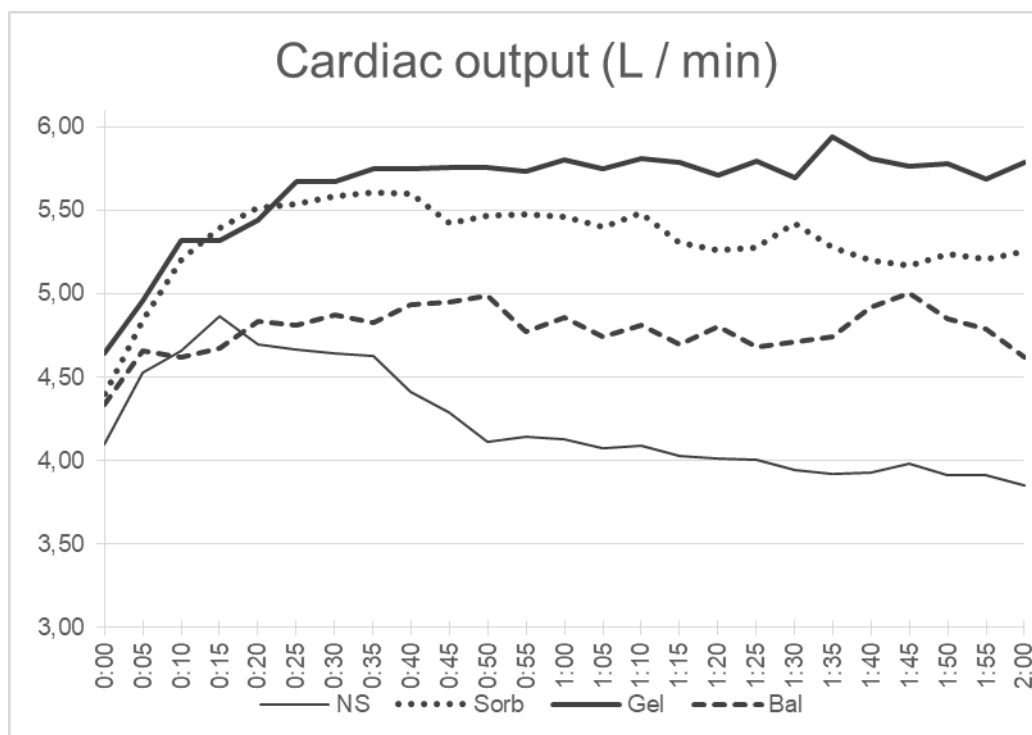


Рис. 3.3 Динаміка серцевого викиду (СВ, л/хв)

Середні вихідні показники СВ (показники на поаток дослідження) не відрізнялися статистично значуще, $p = 0,695$.

Після початку інфузії досліджуваних препаратів показник СВ зріс в усіх групах, причому значуще збільшення СВ спостерігали в усіх групах вже на 5-й хвилині, $p_I = 0,001$, $p_{II} = 0,005$, $p_{III} = 0,004$ і $p_{IV} = 0,001$. Максимальний приріст СВ в I групі реєстрували на 35-й хвилині. Він становив + 27,50% початкового показника ($p < 0,001$). У II групі максимальне збільшення виявили на рівні + 28,02% ($p < 0,001$) через 1 годину 35 хвилин після початку дослідження. У III групі максимальний приріст спостерігали через 1 годину 45 хвилин, + 15,21% ($p = 0,023$). У IV групі максимальне зростання фіксували на 15-й хвилині, + 18,54% ($p < 0,001$). У I і II групах значущий приріст тривав до кінця дослідження, через 2 години, приріст СВ в I групі становив + 19,32% від початкового показника ($p < 0,001$), в II групі показник становив + 24,78% початкового рівня ($p < 0,001$). На 1 годині 50-й хвилині в III групі не було розбіжностей між показником СВ та вихідним рівнем ($p = 0,086$). А в IV групі показник СВ не відрізнявся від вихідного ($p = 0,180$) вже на 45-й хвилині.

Значущої відмінності між цими 4-а групами не спостерігали в жодному разі включно до 30 хв ($p > 0,05$), на 35-й хвилині відрізнялися між собою тільки показники СВ II і IV груп ($p = 0,019$), від 40 хв до 2 години значуща відмінність виявлена між I і IV групами та між II і IV групами ($p < 0,05$).

Таким чином, як і у випадку з динамікою АТсер, найбільш знаний приріст показника СВ спостерігався на фоні інфузії желатино-вмісного розчину, менше – після інфузії сорбітолу, а після інфузії ізотонічного розчину натрію

хлориду, починаючи з 60 хвилини рівень СВ знижувався навіть нижче вихідного.

3.4. Динаміка ударного індексу при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації

Зміни показників ударного індексу досліджувалися також кожні 5 хвилин протягом перших двох годин від початку інфузії (табл. 3.4 та рис. 3.4).

Таблиця 3.4

Динаміка ударного індексу (УІ, мл/м²), М (±SD)

Час	Показник	I група	II група	III група	IV група
0:00	М (±SD)	23,1 (6,2)	23,5 (8,1)	24,2 (7,2)	21,9 (6,0)
0:05	М (±SD)	25,5 (5,4)	26,1 (8,3)	27,2 (7,5)	24,4 (6,3)
	p	<u>0,002</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
0:10	М (±SD)	27,6 (5,3)	27,7 (8,2)	27,3 (6,9)	25,6 (6,2)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
0:15	М (±SD)	28,6 (5,5)	28,2 (8,5)	27,5 (7,1)	26,2 (6,2)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
0:20	М (±SD)	29,1 (6,4)	29,0 (8,3)	28,2 (6,1)	25,6 (6,2)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
0:25	М (±SD)	29,4 (7,2)	29,8 (8,1)	28,1 (7,5)	25,4 (6,3)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
0:30	М (±SD)	29,3 (7,1)	30,1 (8,0)	28,2 (7,4)	25,1 (6,0)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
0:35	М (±SD)	29,4 (7,6)	30,2 (8,1)	27,7 (6,7)	24,9 (6,1)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
0:40	М (±SD)	29,6 (8,2)	30,3 (8,0)	28,0 (7,0)	23,9 (6,0)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,001</u>
0:45	М (±SD)	28,9 (8,3)	30,0 (7,5)	28,1 (6,7)	23,2 (6,4)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,077

Продовження табл. 3.4

Час	Показник	I група	II група	III група	IV група
0:50	M (\pm SD)	29,0 (8,5)	29,7 (7,8)	27,6 (6,8)	22,4 (6,5)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,003</u>	0,575
0:55	M (\pm SD)	28,9 (8,7)	29,8 (7,9)	26,9 (6,2)	22,3 (6,4)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,008</u>	0,613
1:00	M (\pm SD)	28,6 (8,4)	30,1 (8,3)	27,1 (6,3)	22,3 (6,2)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,011</u>	0,607
1:05	M (\pm SD)	28,4 (8,7)	30,0 (7,8)	26,8 (6,8)	22,1 (6,2)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,019</u>	0,888
1:10	M (\pm SD)	28,6 (8,7)	29,9 (7,9)	26,9 (6,7)	22,2 (6,7)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,007</u>	0,720
1:15	M (\pm SD)	28,0 (8,6)	30,0 (7,6)	26,2 (6,3)	21,9 (6,1)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,029</u>	0,941
1:20	M (\pm SD)	27,6 (8,6)	29,8 (7,6)	26,7 (5,7)	21,9 (6,2)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,016</u>	1,000
1:25	M (\pm SD)	27,4 (8,1)	30,1 (8,2)	26,2 (5,9)	21,9 (6,2)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,046</u>	0,938
1:30	M (\pm SD)	28,3 (8,3)	29,7 (7,8)	26,2 (6,2)	21,5 (6,1)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,042</u>	0,518
1:35	M (\pm SD)	27,4 (8,3)	30,4 (8,3)	26,2 (6,2)	21,5 (6,3)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,054	0,512
1:40	M (\pm SD)	26,8 (8,2)	29,9 (8,3)	27,1 (6,8)	21,2 (5,9)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,055	0,244
1:45	M (\pm SD)	26,9 (8,1)	29,8 (8,2)	26,8 (6,7)	21,7 (6,1)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,056	0,660
1:50	M (\pm SD)	27,2 (7,8)	29,9 (8,5)	26,2 (7,3)	21,2 (6,1)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,136	0,283
1:55	M (\pm SD)	27,2 (8,3)	29,7 (8,5)	25,8 (7,3)	21,4 (6,1)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,213	0,399
2:00	M (\pm SD)	27,4 (8,6)	29,8 (8,4)	25,3 (6,4)	21,1 (6,0)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,304	0,202

Примітка. Порівняно показники УІ з вихідним рівнем, показник p підкреслено, якщо $p < 0,05$.

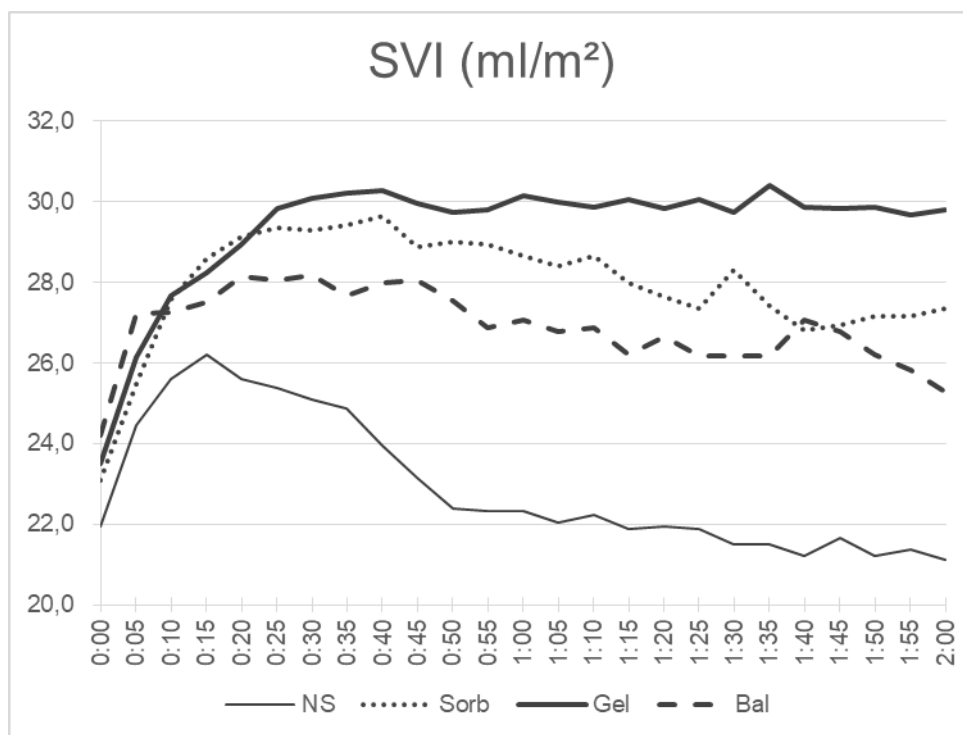


Рис. 3.4 Динаміка ударного індексу (УІ, мл/м²)

Початкові середні показники УІ в усіх групах були істотно нижчими від норми, прийнятої у дослідженні: 35-65 мл/м², і не відрізнялися один від одного ($p = 0,800$).

Після інфузії усіх досліджуваних препаратів УІ значуще зріс вже на 5-й хвилині в кожній із груп, $p_I = 0,002$, $p_{II} < 0,001$, $p_{III} < 0,001$ і $p_{IV} < 0,001$.

Максимальний показник у I групі був зафіксований на 40-й хвилині: + 28,14% ($p < 0,001$); значуще збільшення УІ в цій групі тривало до кінця дослідження, через 2 години УІ залишився на рівні + 18,61% від вихідного ($p < 0,001$).

У II групі максимальний показник УІ виявили через 1 годину 35 хвилин: + 29,36% ($p < 0,001$); тривале значуще збільшення спостерігали до кінця дослідження, через 2 години УІ становив + 26,81% від вихідного ($p < 0,001$).

Максимальний показник у III групі зафіксували на 20-й хвилині: + 16,53% ($p < 0,001$), значуще збільшення УІ в цій групі тривало до 1 години 40 хвилини ($p = 0,025$), через 1 годину 45 хвилин показник вже не відрізнявся від вихідного ($p = 0,056$).

Значуще підвищення УІ в IV групі тривало до 40-ї хвилини, причому максимальний показник реєстрували на 15-й хвилині: + 19,63% ($p < 0,001$). Починаючи з 45-ї хвилини, не було значущих розбіжностей між УІ в цій групі та початковими показниками ($p = 0,077$).

Статистично значущої відмінності не виявлено між показниками цих 4-х груп у жодному з вимірювань до 30 хв включно ($p > 0,05$). На 35-й хвилині відрізнялися між собою тільки показники УІ у II і IV групах ($p = 0,023$). На 40-й хвилині були розбіжності між показниками УІ у I і IV групах ($p = 0,025$) та II і IV групах ($p = 0,008$). Від 45 хв до 50 хв значуща відмінність виявлена між I і IV групами, II і IV групами та між III і IV групами ($p < 0,05$). Від 55 хв до 1 год 35 хв показники УІ відрізнялися між I і IV групами та між II і IV групами ($p < 0,05$). Від 1 год 40 хв до 1 год 50 хв значуща відмінність виявлена між I і IV групами, між II і IV групами та між III і IV групами ($p < 0,05$). Від 1 години 55 хвилини до 2 години значущу відмінність спостерігали між I і IV групами, та між II і IV групами ($p < 0,05$).

Проведене дослідження динаміки ударного індексу підтверджує зазначену вище особливість проведеної інфузійної терапії – найбільша гемодинамічна ефективність (найбільший приріст УІ) спостерігалися в групі II (Gel), потім – у групі I (Sorb), а найменша – у групі IV (NS).

3.5. Динаміка доставки кисню при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації

Показник доставки кисню (DO_2) досліджувався також кожні 5 хвилин від початку інфузійної терапії. Результати дослідження представлені у табл. 3.5 та на рис. 3.5.

Таблиця 3.5

Динаміка доставки кисню (DO_2 , мл /хв), М (\pm SD)

Час	Показник	I група	II група	III група	IV група
0:00	М (\pm SD)	704 (325)	734 (287)	616 (205)	631 (272)
0:05	М (\pm SD)	770 (313)	787 (310)	662 (194)	700 (309)
	P	<u>0,003</u>	<u>0,007</u>	<u>0,007</u>	<u>0,001</u>
0:10	М (\pm SD)	823 (311)	844 (334)	654 (205)	721 (319)
	P	<u>0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,046</u>	<u>0,002</u>
0:15	М (\pm SD)	851 (330)	843 (312)	666 (215)	749 (327)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,017</u>	<u>0,001</u>
0:20	М (\pm SD)	870 (351)	861 (307)	689 (210)	722 (324)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,005</u>	<u>0,002</u>
0:25	М (\pm SD)	874 (362)	897 (296)	688 (237)	719 (329)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,015</u>	<u><0,001</u>
0:30	М (\pm SD)	879 (341)	898 (293)	699 (241)	715 (308)
	P	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,014</u>	<u><0,001</u>
0:35	М (\pm SD)	883 (351)	908 (299)	692 (226)	709 (293)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,024</u>	<u><0,001</u>
0:40	М (\pm SD)	884 (361)	911 (301)	708 (268)	678 (282)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,037</u>	<u>0,012</u>
0:45	М (\pm SD)	860 (372)	913 (304)	712 (257)	664 (296)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,014</u>	0,182
0:50	М (\pm SD)	867 (381)	911 (296)	715 (245)	635 (290)
	p	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,012</u>	0,875

Продовження табл.3.5

Час	Показник	I група	II група	III група	IV група
0:55	M (\pm SD)	869 (386)	908 (303)	683 (226)	634 (274)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,049</u>	0,901
1:00	M (\pm SD)	866 (385)	919 (309)	698 (233)	637 (295)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,017</u>	0,820
1:05	M (\pm SD)	858 (394)	913 (324)	681 (230)	628 (283)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,049</u>	0,905
1:10	M (\pm SD)	872 (398)	925 (335)	690 (230)	630 (291)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,018</u>	0,952
1:15	M (\pm SD)	847 (397)	921 (326)	676 (225)	622 (279)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,033</u>	0,689
1:20	M (\pm SD)	838 (399)	910 (324)	691 (216)	621 (281)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,013</u>	0,681
1:25	M (\pm SD)	841 (398)	922 (317)	672 (207)	616 (273)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,048</u>	0,492
1:30	M (\pm SD)	865 (407)	904 (304)	676 (218)	607 (269)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,045</u>	0,219
1:35	M (\pm SD)	839 (399)	943 (322)	680 (216)	602 (265)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,032</u>	0,148
1:40	M (\pm SD)	825 (379)	925 (330)	702 (219)	601 (261)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,018</u>	0,186
1:45	M (\pm SD)	822 (379)	916 (323)	713 (222)	610 (253)
	P	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>0,015</u>	0,287
1:50	M (\pm SD)	832 (392)	917 (308)	691 (222)	599 (254)
	P	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	0,054	0,128
1:55	M (\pm SD)	826 (379)	902 (304)	680 (228)	599 (253)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	0,115	0,110
2:00	M (\pm SD)	833 (385)	920 (327)	659 (213)	591 (252)
	p	<u>$\leq 0,001$</u>	<u>$\leq 0,001$</u>	0,206	0,050

Примітка. Порівняно показники DO₂ з вихідним рівнем, показник p підкреслено, якщо p<0,05.

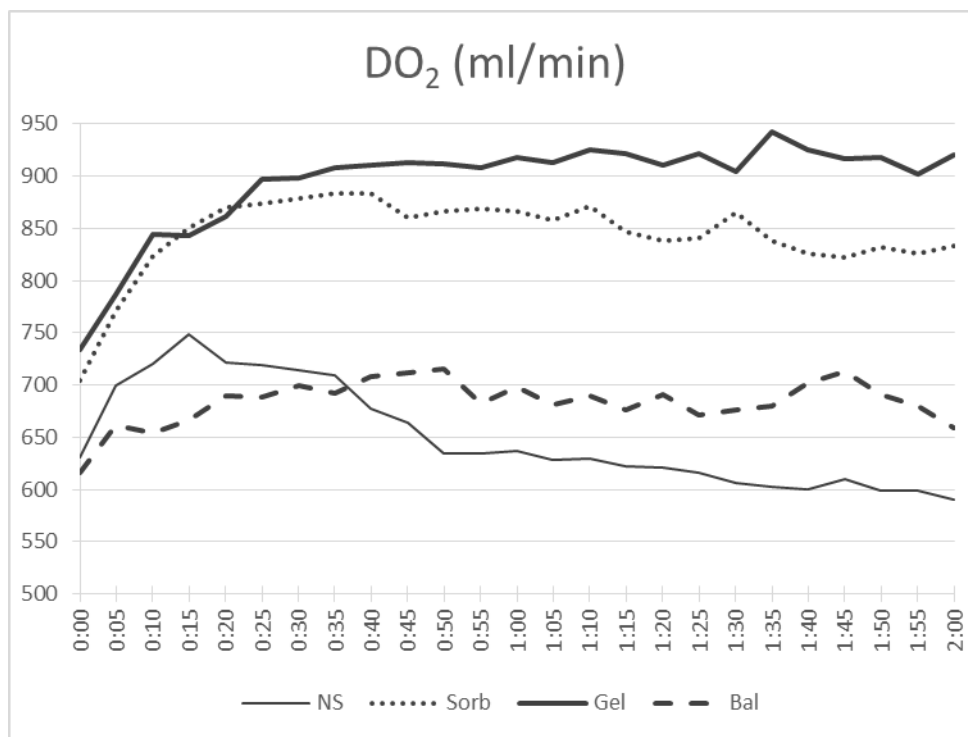


Рис. 3.5 Динаміка доставки кисню (DO₂, мл/хв)

Значущої відмінності вихідних (на початку дослідження) середніх показників DO₂ між групами не виявили ($p = 0,483$).

Динаміка DO₂ після початку інфузії досліджуваних препаратів істотно змінювалася унаслідок інфузійного навантаження. У всіх групах значуще збільшення DO₂ зареєстроване з 5-ї хвилини, $p_I(0:05) = 0,003$, $p_{II}(0:05) = 0,007$, $p_{III}(0:05) = 0,007$. і $p_{IV}(0:05) = 0,001$.

Максимальне збільшення спостерігали в I групі на 40-й хвилині + 25,57% ($p < 0,001$), в II групі через 1 годину 35 хвилин + 28,47% ($p < 0,001$), в III групі через 50 хвилин + 16,07% ($p = 0,012$), в IV групі на 15-й хвилині + 18,70% ($p = 0,001$).

У I і II групах всі результати вимірювань були значуще ($P < 0,05$) вищими від початкових. Через 2 години приріст DO₂ у I групі становив + 18,32%

початкового показника ($p < 0,001$), у II групі він становив + 25,34% початкового показника ($p < 0,001$).

Значуще збільшення DO_2 у III групі тривало до 1 год 45-ї хвилини, починаючи з 1 год 50-ї хвилини включно, в цій групі показник DO_2 значуще не відрізнявся від вихідного ($p > 0,05$).

Значуще збільшення DO_2 у IV групі тривало до 40-ї хвилини, починаючи з 45-ї хвилини включно, в цій групі показник DO_2 значуще не відрізнявся від вихідного ($p > 0,05$).

Між показниками усіх 4-х груп значущої відмінності через 30 хвилин після інфузії не виявили в жодному із вимірювань ($p > 0,05$). Від 40 хв до 45 хв значуща відмінність виявлена тільки між II і IV групами, ($p < 0,05$). На 50-й хвилині були розбіжності показників DO_2 між I і IV групами та II і IV групами ($p < 0,05$). З 55 хв по 2 години значуща відмінність виявлена між I і IV групами, між II і IV групами та між II і III групами ($p < 0,05$).

Таким чином, дослідження доставки кисню виявило значно кращі результати у групах II (Gel), I (Sorb) у порівнянні з групами III (Bal), IV (NS). Ця перевага виявилася достовірною ($p < 0,05$).

3.6. Об'єм добової інфузії та баланс рідини

В ході дослідження був визначений також об'єм інфузії, проведеної протягом першої доби та перших 7 діб. Добовий об'єм інфузії в 1-шу добу в групах хворих представлений в таблиці 3.6.1.

Таблиця 3.6.1

Об'єм добової інфузії (мл)

	I група	II група	III група	IV група	P
M (\pm SD)	2948 (652)	2836 (488)	3559 (503)	3910 (566)	$p_{I-III} = \underline{0,014}$ $p_{I-IV} = \underline{0,003}$
95% ДІ	2573 - 3423	2630 - 3142	3345 - 3874	3524 - 4194	$p_{II-III} = \underline{0,008}$ $p_{II-IV} < \underline{0,001}$ $p_{Other} > 0,05$

Примітка. Показник p підкреслено, якщо $p < 0,05$.

Аналіз даних, представлених у табл. 3.6.1, свідчить про те, що у групі I (Sorb) і у групі II (Gel) об'єм інфузії, проведеної протягом першої доби був достовірно нижчим, ніж у групах III (Bal) та IV (NS). Отже, після проведення інфузій розчинів, що містять колоїдну речовину (желатин) та багатоатомний спирт сорбітол, для стабілізації показників центральної гемодинаміки довелося застосовувати значно менші об'єми інфузії, ніж після переливання розчинів «класичних» та збалансованих кристалоїдів (групи III і IV).

На рис. 3.6.1. представлена динаміка об'ємів інфузійної терапії протягом перших семи днів дослідження.

В цілому спостерігалось поступове зниження об'ємів інфузійної терапії у всіх групах пацієнтів. Але в групах I та II протягом перших трьох днів об'єми інфузійної терапії були достовірно нижчими, ніж у групах III і IV ($p < 0,05$). На подальших етапах спостережень статистично-достовірної різниці в об'ємах добових інфузій не спостерігалось ($p > 0,05$).

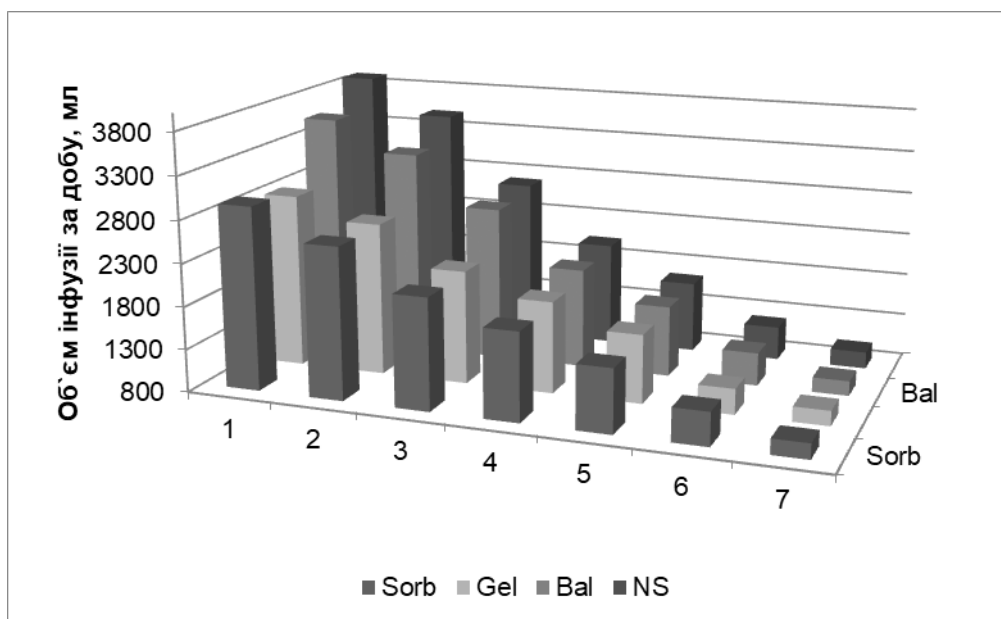


Рис. 3.6.1. Об'єми інфузійної терапії в групах хворих у 1-7 дні лікування

Примітка: різниця в об'ємах інфузійної терапії у 1, 2 та 3 дні між групами I, II та групами III і IV достовірна ($p < 0,05$).

Добовий баланс у 4-х групах за першу добу та виявлені статистичні відмінності подано в таблиці 3.6.2.

Таблиця 3.6.2

Об'єм балансу рідини за першу добу лікування (мл)

	I група	II група	III група	IV група	P
M (\pm SD)	1158 (632)	967 (685)	1280 (718)	1310 (904)	$p_{I-II} = \underline{0,029}$ $p_{I-III} = \underline{0,014}$
95% ДІ	990 – 1325	718 - 1097	1043 - 1416	1187 - 1633	$p_{I-IV} = \underline{0,008}$ $p_{II-III} = \underline{0,007}$ $p_{II-IV} = \underline{0,003}$ $p_{III-IV} > 0,05$

Примітка. Показник p підкреслено, якщо $p < 0,05$.

Для більш повної характеристики отриманого балансу рідини і впливу на нього складу інфузії, окремо було підраховано кумулятивний баланс рідини за перші три доби. Він представлений у табл.3.6.3.

Таблиця 3.6.3

Об'єм кумулятивного балансу рідини за перші 3 доби лікування (мл)

	I група	II група	III група	IV група	P
M (\pm SD)	1858 (563)	1267 (468)	2380 (971)	2510 (904)	$p_{I-II} = \underline{0,009}$ $p_{I-III} = \underline{0,004}$
95% ДІ	1290 - 2025	918 - 1697	1943 - 2419	2087 - 2863	$p_{I-IV} = \underline{0,028}$ $p_{II-III} = \underline{0,002}$ $p_{II-IV} < \underline{0,001}$ $p_{III-IV} > 0,05$

Примітка. Показник p підкреслено, якщо $p < 0,05$.

Аналіз представлених у табл.3.6.2 та у табл.3.6.3 даних дозволяє зробити висновок, що у групах I (Sorb) та II (Gel) спостерігалось значне менше накопичення рідини в позасудинному просторі, ніж у групах III (Bal) та IV (NS). Підвищене накопичення рідини свідчить про небезпеку перевантаження рідиною та більший ризик розвитку ускладнень (дизелектролітемія, порушення КЛС, функції нирок та серцево-судинної системи).

Висновки до розділу 3.

1. Введення різних видів інфузійних розчинів супроводжувалося вираженим гемодинамічним ефектом, проте у різних групах по різному. при проведенні стартової інфузійної терапії усі досліджувані препарати були ефективні протягом перших 15 хвилин. В подальшому в групі IV (NS) ефективність терапії значно зменшувалася у порівнянні з іншими групами, що

підтверджується низькими показниками АТсер. Найбільший вплив на рівень АТсер справила інфузійна терапія з застосуванням розчину желатину. За потужністю впливу на АТсер групи можна розподілити таким чином: II (Gel) > I (Sorb) > III (Bal) > IV (NS).

2. Внаслідок проведеної інфузійної терапії в усіх групах спостерігалось раннє зниження ЧСС, яке тривало 10-15 хв від початку інфузії. Але потім стабілізувалось на цифрах, близьких до вихідних значень без достовірної різниці між групами.

3. Як і у випадку з динамікою АТсер, найбільш знаний приріст показника СВ спостерігався на фоні інфузії желатино-вмісного розчину, менше – після інфузії сорбітолу, а після інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду, починаючи з 60 хвилини рівень СВ знижувався навіть нижче вихідного.

4. Проведене дослідження динаміки ударного індексу підтверджує зазначену вище особливість проведеної інфузійної терапії – найбільша гемодинамічна ефективність (найбільший приріст УІ) спостерігалися в групі II (Gel), потім – у групі I (Sorb), а найменша – у групі IV (NS).

5. Дослідження доставки кисню виявило значно кращі результати у групах II (Gel), I (Sorb) у порівнянні з групами III (Bal), IV (NS). Ця перевага виявилася достовірною ($p < 0,05$).

6. У групі I (Sorb) і у групі II (Gel) об'єм інфузії, проведеної протягом першої доби був достовірно нижчим, ніж у групах III (Bal) та IV (NS). Отже, після проведення інфузій розчинів, що містять колоїдну речовину (желатин) та багатоатомний спирт сорбітол, для стабілізації показників центральної

гемодинаміки довелося застосовувати значно менші об'єми інфузії, ніж після переливання розчинів «класичних» та збалансованих кристалоїдів (групи III і IV).

7. У групах III (Bal) та IV (NS) спостерігалось значне вище накопичення рідини в позасудинному просторі, ніж у групах I (Sorb) та II (Gel), що свідчить про небезпеку перевантаження рідиною та більший ризик розвитку ускладнень.

Матеріали даного розділу оприлюднені в наступних наукових працях:

1. Тінлань Цзо, Ф.С. Глумчер, Є.В. Дьомін. Порівняння ефективності рідинної ресусцитації хворих із септичним шоком розчинами рінгер-малат та ізотонічним розчином натрію хлориду. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2018, №4(85): 71-75. DOI: 10.25284/2519-2078.4(85).2018.151504
2. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров. Выбор источника забора крови для измерения уровня лактата у пациентов с септическим шоком. Медицина невідкладних станів, 2020, т.16, №7-8: 104-107. DOI: 10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223707.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ І ТЯЖКОСТІ
СЕПТИЧНОГО ШОКУ ДО І ПІСЛЯ РЕСУСЦИТАЦІЇ**4.1. Зміни кислотно-лужного стану і газів центральної венозної крові до і після ресусцитації при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації**

Початкові показники кислотно-лужного стану і газів центральної венозної крові відповідали шоківому стану в результаті недостатньої доставки кисню в тканини і лактатного ацидозу.

Початкові рівні рН центральної венозної крові (таблиця 4.1.1 і рис. 4.1.1) між групами статистично не відрізнялися ($p=0,073$). В I, II і III групах виявлені значні підвищення цих показників через 1 годину, відповідно $p=0,020$, $0,012$ і $0,014$. У IV групі не відзначалася значна зміна через 1 годину після інфузії, $p=0.944$.

Таблиця 4.1.1

Зміна рівня рН центральної венозної крові до та після інфузії

Показник		I група	II група	III група	IV група
Початкові	М (\pm SD)	7.26 (0,09)	7.34 (0,09)	7.29 (0,15)	7.32 (0,10)
	95% ДІ	7.23-7.30	7.30-7.38	7.23-7.35	7.27-7.36
Після інфузії	М (\pm SD)	7.30 (0,10)	7.37 (0,07)	7.32 (0,13)	7.32 (0,10)
	95% ДІ	7.26-7.34	7.34-7.40	7.27-7.37	7.27-7.36
	p	<u>0,020</u>	<u>0,012</u>	<u>0,014</u>	0.944

Примітка. рН порівняний з початковим рівнем, значення p було підкреслене, якщо $p < 0,05$

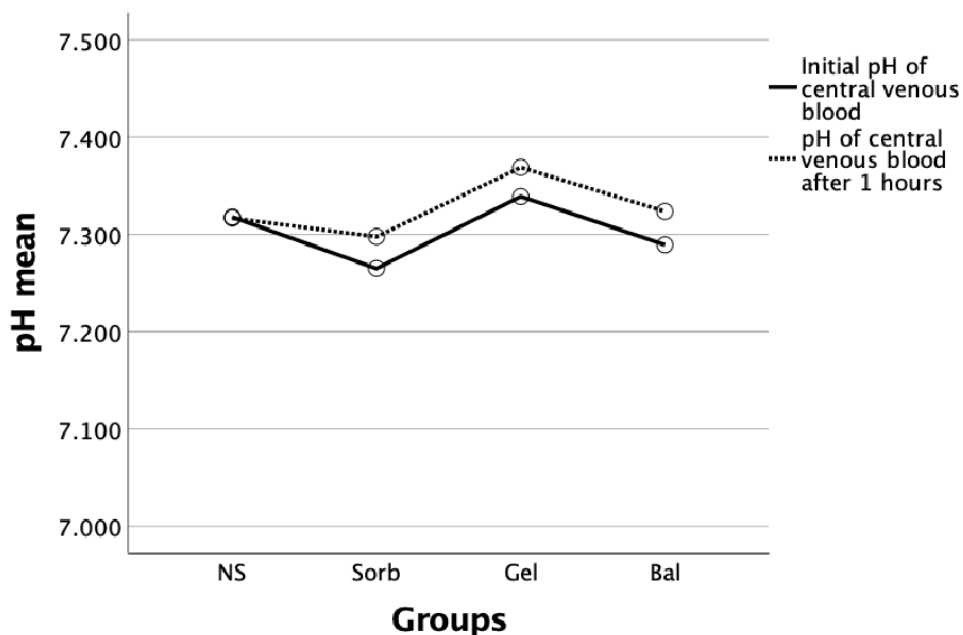


Рис. 4.1.1 Зміна рівня рН центральної венозної крові

Початкові рівні парціального тиску O_2 центральної венозної крові наведені в таблиці 4.1.2 і рис. 4.1.2, статистично значима різниця між групами не виявлена ($p=0,317$). У I і II групах виявлені дуже значні підвищення через 1 годину, відповідно $p=0,002$ і $p < 0,001$. У III і IV групі не відзначалися значні зміни через 1 годину після інфузії, $p=0,090$ і $0,219$.

Таблиця 4.1.2

Зміна рівня парціального тиску O_2 центральної венозної крові (мм рт. ст.)

Показник		I група	II група	III група	IV група
Початкові	М (\pm SD)	36,63 (7,44)	35,69 (7,06)	36,28 (9,41)	33,45 (7,18)
	95% ДІ	33,86 – 39,41	32,29 – 39,10	32,56 – 40,01	30,18 – 36,72
Після інфузії	М (\pm SD)	42,17 (8,39)	39,22 (7,73)	39,50 (12,58)	35,40 (7,37)
	95% ДІ	39,03- 45,30	35,49- 42,94	34,53– 44,48	32,05- 38,76
	p	<u>0,002</u>	<u><0,001</u>	0,090	0,219

Примітка. PO_2 порівняний з початковим рівнем, значення p було підкреслене, якщо $p < 0,05$

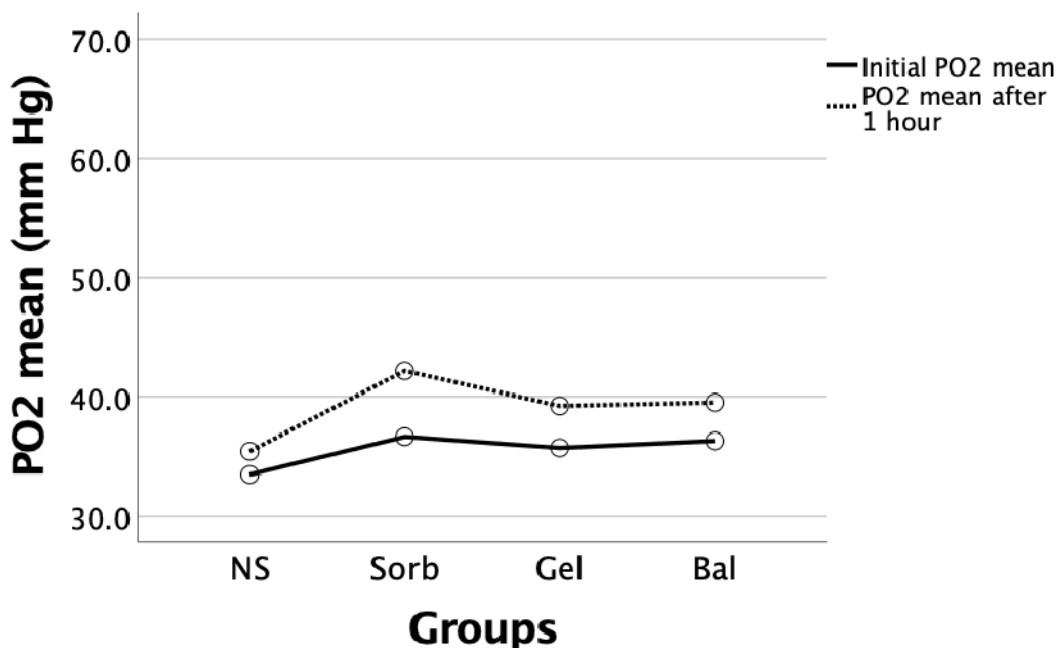


Рис. 4.1.2 Зміна рівня парціального тиску O_2 центральної венозної крові (мм рт. ст.)

Дані ВЕ центральної венозної крові (таблиця 4.1.3 і рис. 4.1.3) до інфузії статистично не розрізнялися ($p=0,414$). У I, II і III групах виявлені значні підвищення рівнів через 1 годину після інфузії, відповідно $p=0,037$, $0,011$ і $0,011$. У IV групі значна зміна не відзначалася, $p=0,986$.

Таблиця 4.1.3

Зміна рівня ВЕ центральної венозної крові (ммоль/л)

Показники		I група	II група	III група	IV група
Початкові	М (\pm SD)	-6,50 (5,29)	-3,47 (3,99)	-5,36 (7,29)	-4,74 (5,26)
	95% ДІ	-8,91 – (-4,10)	-5,39 – (-1,55)	-8,24 – (-2,47)	-7,28 – (-2,21)
Після інфузії	М (\pm SD)	-4,74 (5,67)	-2,47 (3,62)	-4,09 (6,66)	-4,75 (5,68)
	95% ДІ	-7,32 – (-2,16)	-4,21 – (-0,73)	-6,72 – (-1,45)	-7,49 – (-2,02)
	p	<u>0,037</u>	<u>0,011</u>	<u>0,011</u>	0,986

Примітка. ВЕ порівняний з початковим рівнем, значення p було підкреслене, якщо $p < 0,05$.

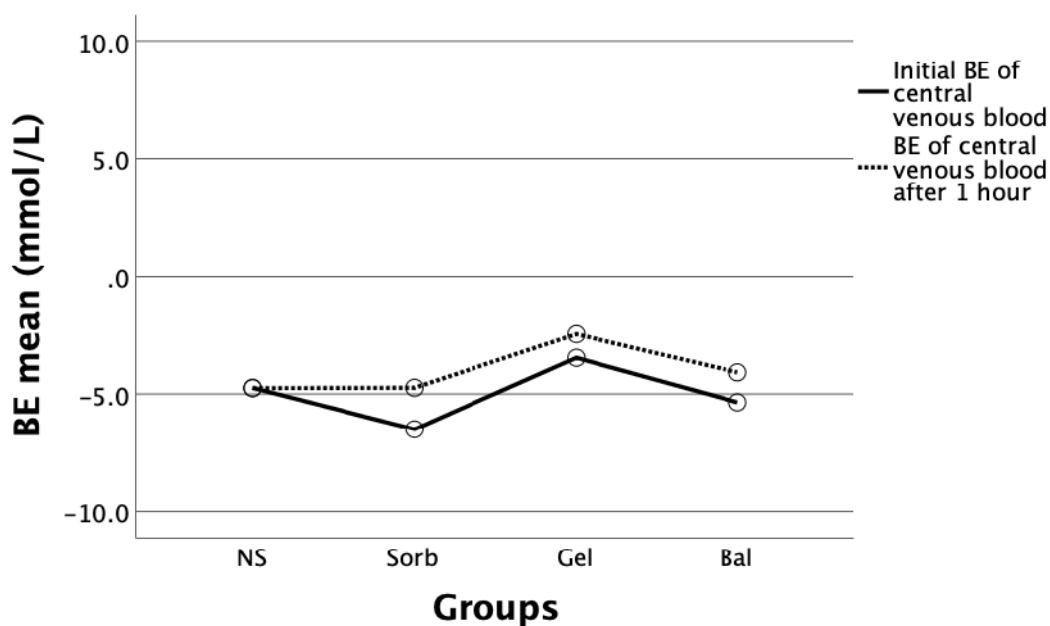


Рис. 4.1.3 Зміна рівня BE центральної венозної крові (ммоль/л)

Рівні ScvO₂ центральної венозної крові (таблиця 4.1.4 і рис. 4.1.4) до інфузії не мали статистично значимої різниці між групами ($p=0,360$). В усіх групах виявлені значні підвищення рівнів ScvO₂ центральної венозної крові через 1 годину після інфузії, особливо в I і II групі були вкрай виражені зміни, відповідно $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p=0,034$ і $0,028$.

Таблиця 4.1.4

Зміна рівня ScvO₂ центральної венозної крові (%), Me (Q₁;Q₃)

		I група	II група	III група	IV група
Початкові	Me	64.30%	64.30%	61.70%	58.30%
	Q ₁	55.38%	58.30%	47.60%	46.50%
	Q ₃	69.13%	70.90%	74.30%	67.30%
Після інфузії	Me	72.75%	72.20%	70.10%	66.30%
	Q ₁	63.75%	65.10%	55.30%	54.00%
	Q ₃	78.05%	77.60%	76.40%	72.15%
p		<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,034</u>	<u>0,028</u>

Примітка. ScvO₂ порівняний з початковим рівнем, значення p було підкреслене, якщо $p < 0,05$

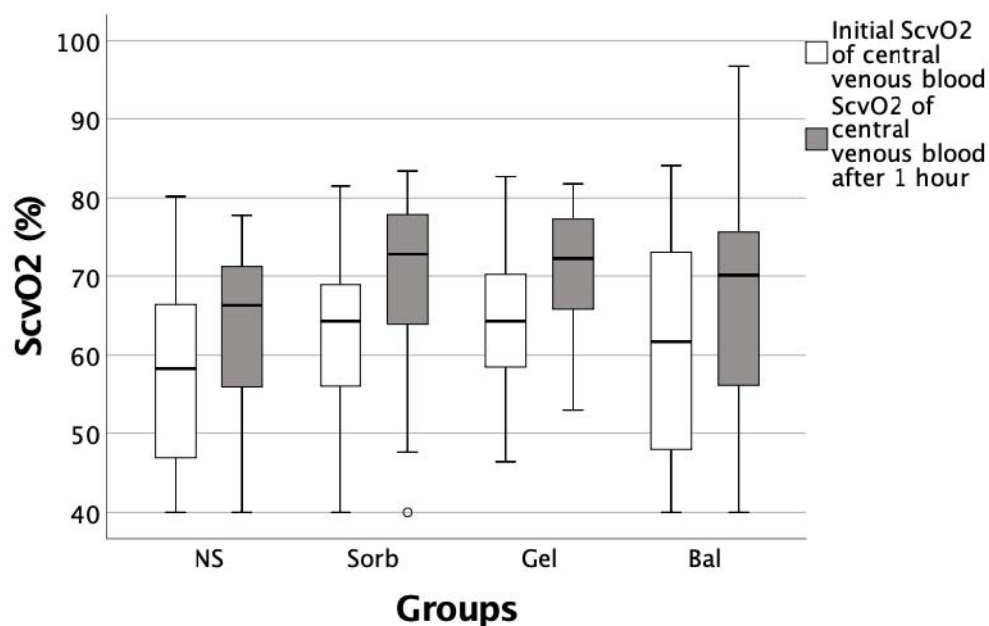


Рис. 4.1.4 Зміна рівня ScvO2 центральної венної крові (%)

4.2. Двогодинний кліренс лактату при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації

Порівняння двогодинного кліренсу лактату проводилося тільки між II, III і IV групами. Це пов'язано з тим, що після інфузії лактат-вмісного розчину (I група) рівень лактату в крові підвищується.

У таблиці 4.2 і рис. 4.2 представлений середній двогодинний кліренс лактату, різниця між групами мала статистичне значення ($p=0,047$).

Таблиця 4.2

Двогодинний кліренс лактату, %

	I група	II група	III група	IV група	p
M (\pm SD)	-	5.41 (6.33)	20.68 (7.54)	-0.54 (3.75)	0,047
95% ДІ	-	-2.5 – 13.39	7.02 – 34.35	-16.84 – 15.76	

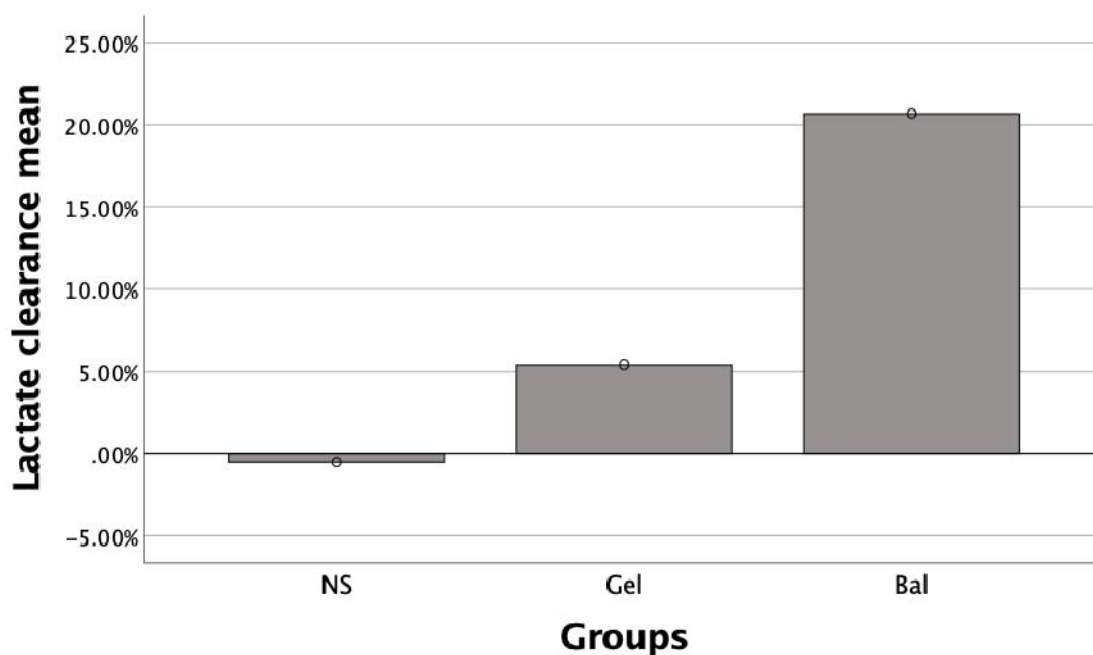


Рис. 4.2 Середня величина двогодинного кліренсу лактату ($p=0,047$)

Після повторних множинних порівнянь було встановлено, що існує статистично достовірна різниця тільки між III і IV групами ($p=0,045$), між II і III групами ($p=0,168$) та між II і IV групами ($p=0,775$) не відзначалася.

4.3. Зміна концентрації креатиніну крові до і після ресусцитації при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації

Показники креатиніну у пацієнтів з септичним шоком явно перевищують норму, що є однією з ознак ниркової недостатності як компонента поліорганної недостатності. Початкові рівні креатиніну представлені в таблиці 4.3 і рис. 4.3, різниця між групами не мала статистичного значення ($p=0,307$). Значні зміни не виявлені у жодних групах через 24 години після інфузії, відповідно $p = 0,051$, $0,297$, $0,174$ і $0,136$.

Таблиця 4.3

Зміна рівня креатиніну за 24 години (ммоль/л)

		I група	II група	III група	IV група
Початкові	Me	178,0	176,0	145,5	155,0
	Q ₁	110,0	143,0	118,0	112,5
	Q ₃	208,0	264,0	197,0	202,5
Після інфузії	Me	186,0	215,0	165,0	175,5
	Q ₁	135,5	150,0	131,0	120,0
	Q ₃	236,5	279,0	226,0	225,5
	p	0,051	0,297	0,174	0,136

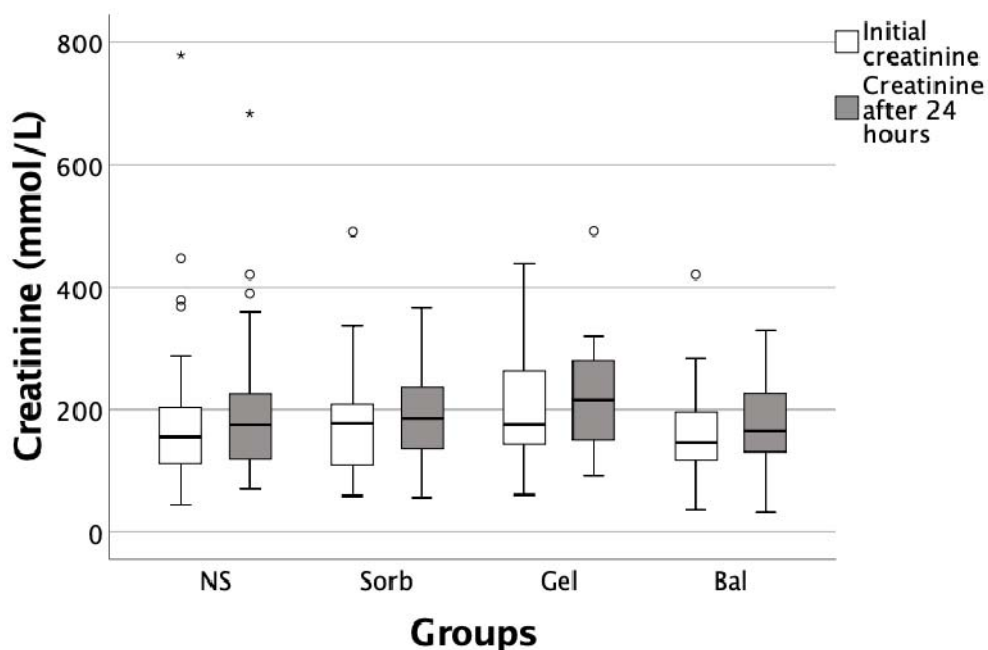


Рис. 4.3 Зміна рівня креатиніну за 24 години (ммоль/л)

4.4. Зміна концентрації іонів хлору в крові до і після ресусцитації при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації

Рівні концентрації іонів хлору в крові (таблиця 4.4 і рис. 4.4) до дослідження статистично не розрізнялися ($p=0,115$).

Таблиця 4.4

Зміна рівня іонів хлору в плазмі за 24 години (ммоль/л)

		I група	II група	III група	IV група
Початкові	Me	108,4	109,0	111,0	107,0
	Q ₁	105,0	106,0	105,0	103,0
	Q ₃	113,0	113,5	113,0	111,0
Після інфузії	Me	108,5	109,0	111,0	108,9
	Q ₁	106,0	106,0	103,0	105,0
	Q ₃	112,0	113,0	114,0	112,8
p		0,880	0,724	0,974	<u>0,008</u>

Концентрація іонів хлориду крові порівняна з початковим рівнем

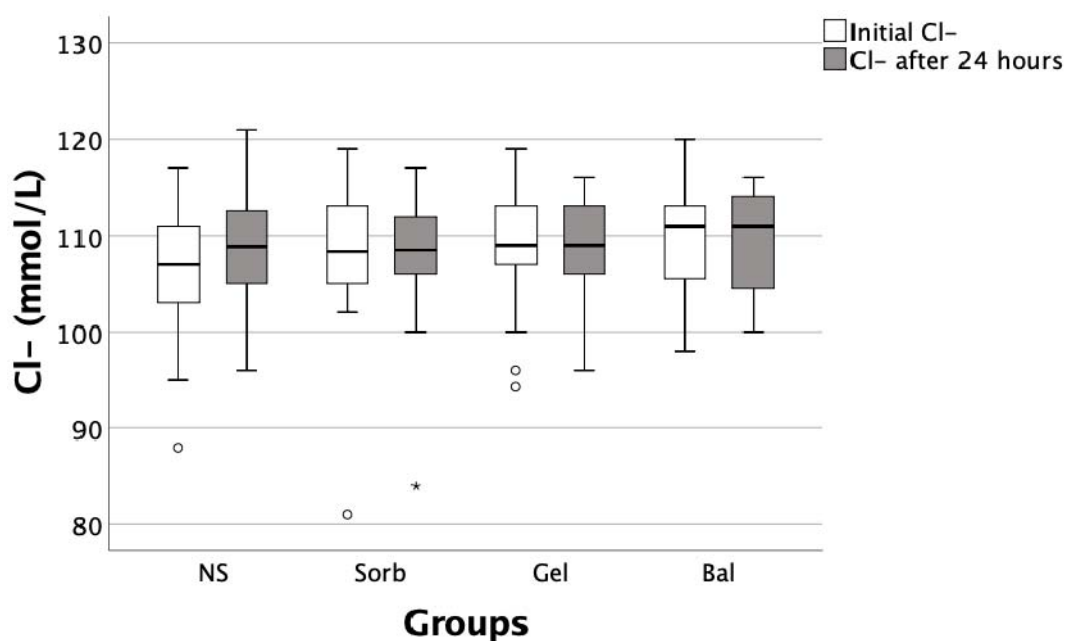


Рис. 4.4 Зміна рівня іонів хлору в плазмі за 24 години (ммоль/л)

Виражене підвищення відзначалося тільки в IV групі через 24 години ($p=0,008$). В інших трьох групах добова зміна концентрації іонів хлору в плазмі не мала статистичного значення, відповідно $p=0,880$, $0,724$ і $0,974$.

4.5. Вплив ресусцитації на показники згортання крові при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації

Показники, які відображають функцію згортання крові, до дослідження також відповідали стану раннього післяопераційного періоду.

Середні значення ПТІ вказані в таблиці 4.5.1 і рис. 4.5.1. На початку дослідження середні значення ПТІ між усіма групами статистично не розрізнялося, $p=0,074$.

Таблиця 4.5.1

Зміни рівнів ПТІ (%)

		I група	II група	III група	IV група
Початкові	М (\pm SD)	82,3 (7,3)	85,0 (3,1)	78,3 (2,2)	81,7 (8,1)
	95% ДІ	77,1-87,5	82,6-87,4	76,8-79,6	74,2-89,2
Після інфузії	М (\pm SD)	81,7 (11,8)	86,7 (9,1)	78,5 (3,7)	81,4 (12,8)
	95% ДІ	73,3 – 90,1	79,6 – 93,7	76,1 – 81,0	69,6 – 93,3
	p	0,783	0,587	0,781	0,924

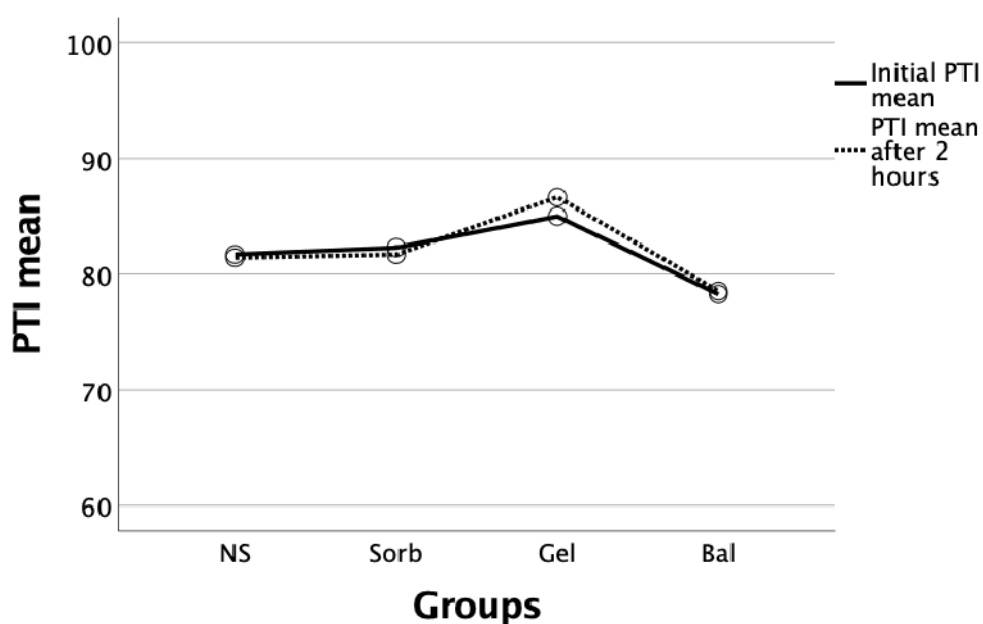


Рис. 4.5.1 Зміна ПТІ (%) через 2 години після інфузії

Через 2 години після інфузії виражена зміна рівню ПТІ у жодній групі не виявлена, відповідно $p=0,783, 0,587, 0,781$ і $0,924$.

Показники АЧТЧ до початку дослідження не мали статистично значимої різниці в цих 4-х групах (таблиця 4.5.2 і рис. 4.5.2), $p=0,754$. В усіх групах не виявлені достовірні зміни АЧТЧ через 2 години після інфузії, відповідно $p=0,347, 0,292, 0,455$ і $0,190$.

Таблиця 4.5.2

Зміна АЧТЧ (секунди)

		I група	II група	III група	IV група
Початкові	М (\pm SD)	34,0 (11,4)	33,8 (11,4)	30,8 (9,1)	35,4 (7,1)
	95% ДІ	27,7 – 40,3	28,1 – 39,4	25,0 – 36,6	30,3 – 40,5
Після інфузії	Середнє	35,7 (13,0)	30,9 (10,0)	29,3 (8,6)	32,4 (7,1)
	95% ДІ	28,5 – 42,9	25,8 – 36,1	23,9 – 34,8	27,3 – 37,5
	p	0,347	0,292	0,455	0,190

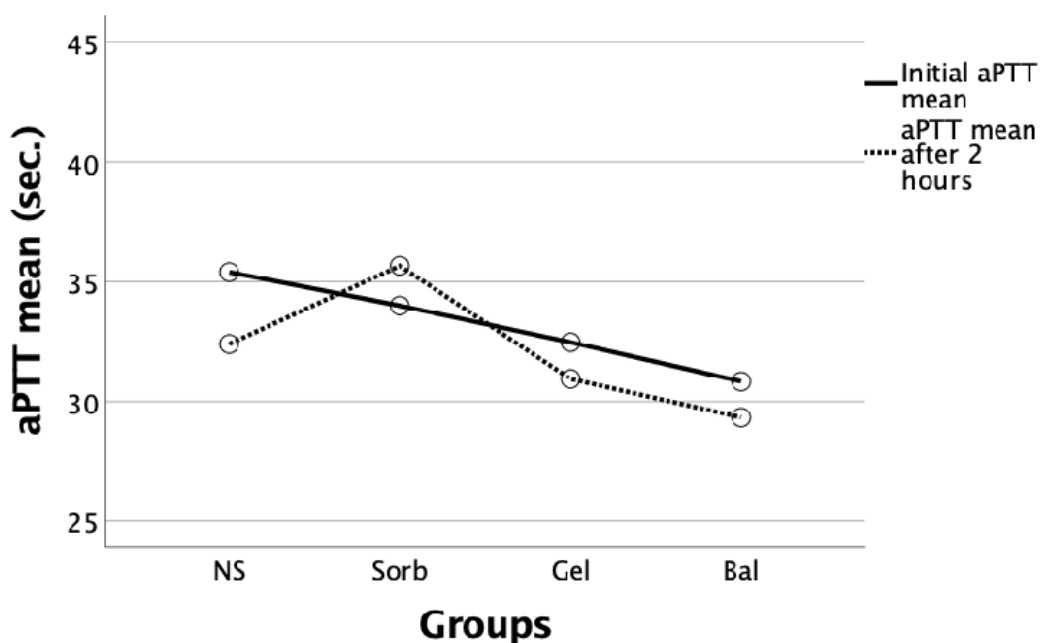


Рис. 4.5.2 Зміна АЧТЧ (секунд)

Кількість фібриногену на початку дослідження також статистично не розрізнялася (таблиця 4.5.3 і рис. 4.5.3), $p=0.301$. Через 2 години після інфузії виражене зниження фібриногену спостерігалось в II групі, $p=0,030$, в інших 3-х групах зміни концентрації фібриногену в крові не мали статистичного значення, відповідно $p=0,812$, $0,245$ і $0,442$.

Таблиця 4.5.3

Зміна рівня фібриногену (г/л)

Показники		I група	II група	III група	IV група
Початкові	М (\pm SD)	5,5 (1,8)	6,3 (1,9)	5,2 (2,8)	6,5 (1,5)
	95% ДІ	4,6 – 6,5	5,3 – 7,2	3,4 – 6,9	5,5 – 7,5
Після інфузії	М (\pm SD)	5,6 (1,6)	5,5 (1,7)	5,7 (2,8)	6,4 (1,1)
	95% ДІ	4,7 – 6,4	4,7 – 6,4	3,8 – 7,6	5,6 – 7,1
	p	0,812	<u>0,003</u>	0,245	0,442

Примітка. Значення p підкреслене, якщо $p < 0,05$

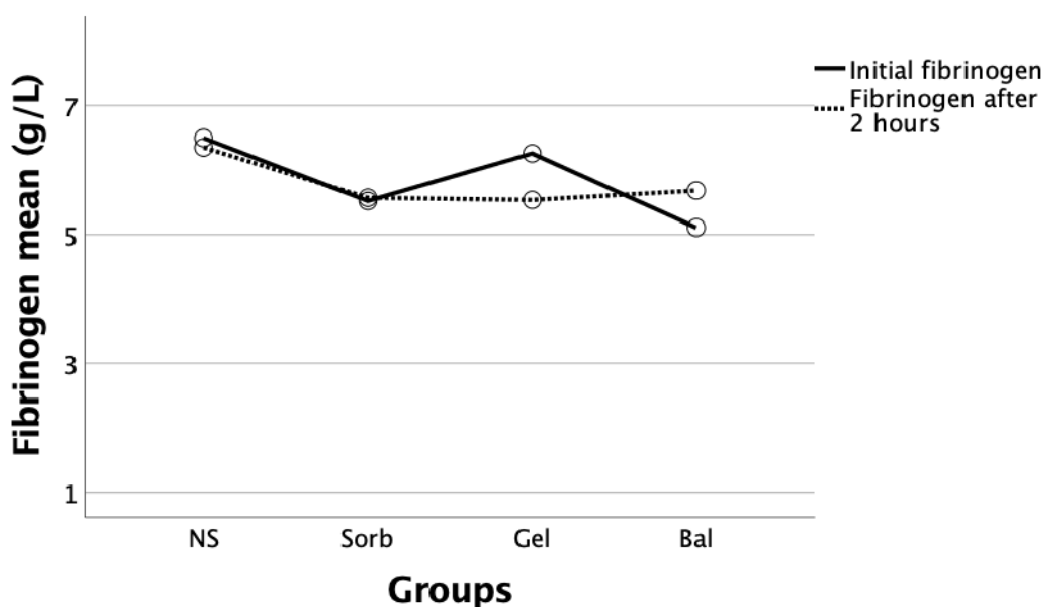


Рис. 4.5.3 Зміна рівня фібриногену (г/л)

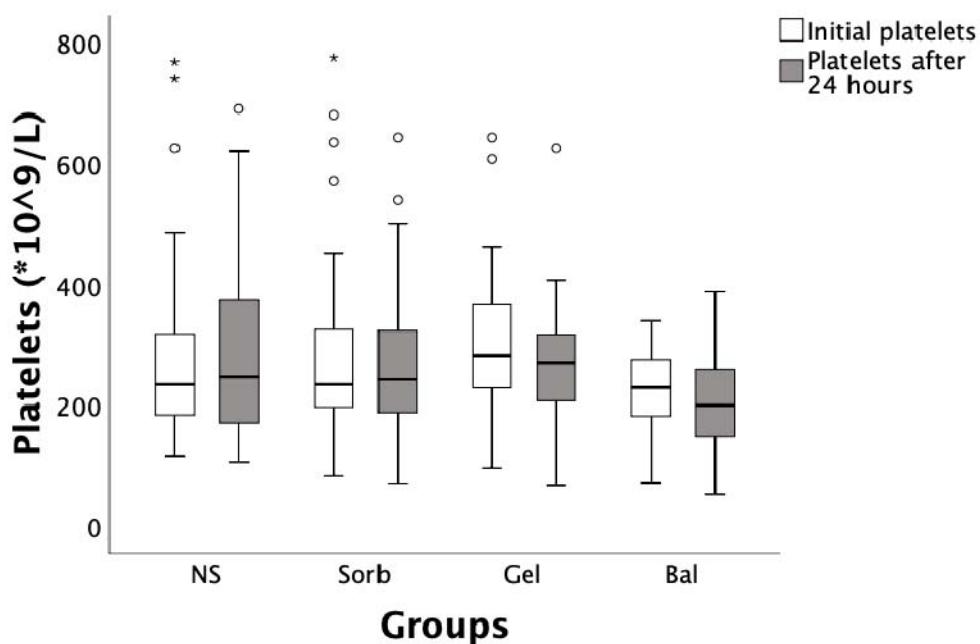
Початкові кількості тромбоцитів достовірно не розрізнялися (таблиця 4.5.4 і рис. 4.5.4), $p=0,179$. Через 24 годин після інфузії значне зниження кількості тромбоцитів відзначалося в III групі, $p=0,039$, зміни кількості тромбоцитів в I, II і IV групах не виявлені, відповідно $p=0,619$, $0,180$ і $0,829$.

Таблиця 4.5.4

Добові зміни кількості тромбоцитів ($\cdot 10^9$ /л)

Показники		I група	II група	III група	IV група
Початкові	Me	234,0	281,0	234,0	234,0
	Q1	196,0	228,5	182,0	186,0
	Q3	316,5	366,5	288,0	341,0
Після інфузії	Me	242,5	270,0	199,5	246,5
	Q1	188,0	207,0	148,0	171,0
	Q3	323,0	317,0	259,0	374,0
p		0,619	0,180	<u>0,039</u>	0,829

Примітка. Кількість тромбоцитів порівняна з початковим рівнем, значення p підкреслене, якщо $p < 0,05$

Рис. 4.5.4 Добова зміна кількості тромбоцитів ($\cdot 10^9$ /л)

4.6. Оцінка тяжкості стану пацієнтів за шкалою SOFA до і після ресусцитації при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації

За шкалою SOFA, в усіх пацієнтів до початку дослідження підтверджувалася поліорганна недостатність (таблиця 4.6 і рис. 4.6), статистична різниця між групами не виявлена, $p=0,507$.

Таблиця 4.6

Порівняння оцінок за шкалою SOFA (бали)

Показники		I група	II група	III група	IV група
Початкові	Me	6.0	6.0	7.0	6.0
	Q1	5.0	6.0	5.0	5.0
	Q3	8.0	8.0	8.5	8.0
Після інфузії	Me	6.0	7.0	6.5	7.0
	Q1	4.0	5.0	5.0	5.0
	Q3	7.0	8.0	8.5	9.0
p		0.210	0.188	0.846	0.689

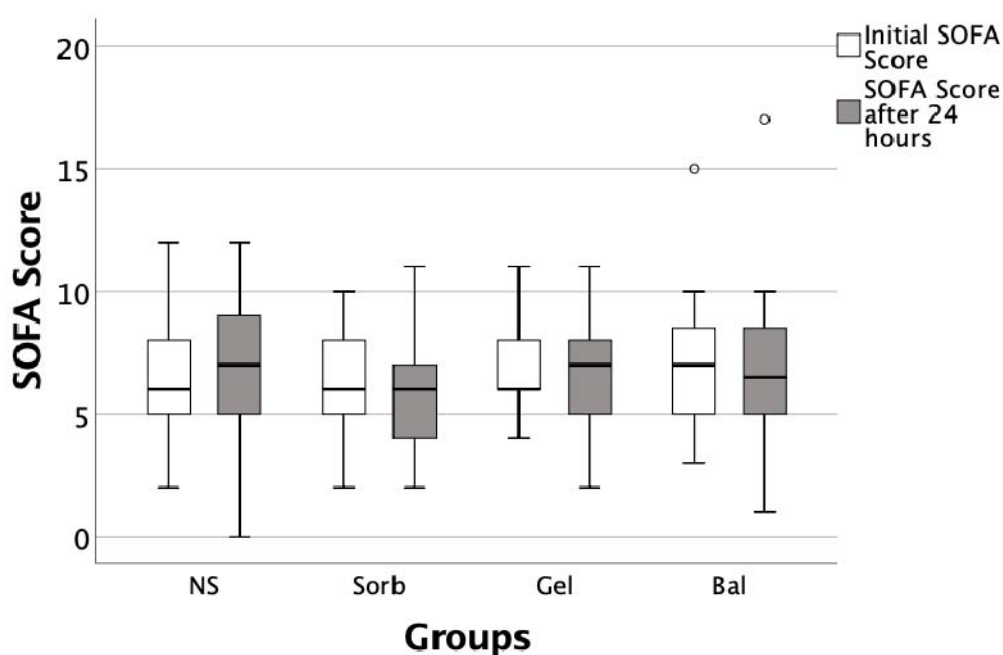


Рис. 4.6 Порівняння за шкалою SOFA (бал)

Через 24 години після інфузії в усіх групах не спостерігалось достовірне поліпшення або погіршення за шкалою SOFA, відповідно $p=0,210$, $0,188$, $0,846$ і $0,689$.

4.7. Оцінка тяжкості стану пацієнтів за шкалою APACHE II до і після ресусцитації при застосуванні різних видів розчинів для ресусцитації

Бали за шкалою APACHE II в усіх пацієнтів до дослідження статистично не розрізнялися (таблиця 4.7 і рис. 4.7), $p=0,952$. Через 24 години після інфузії в II групі спостерігалось дуже значне зниження середніх балів за шкалою APACHE II, $p=0,003$, в I, III групі виявлена тенденція зниження балів, проте ці зміни були не достовірні, $p=0,336$ і $0,097$, в IV групі також не спостерігалось виражених змін, $p=0,396$.

Таблиця 4.7

Оцінка за шкалою APACHE II (бал)

		I група	II група	III група	IV група
Початкові	М (\pm SD)	14,6 (4,6)	14,8 (4,1)	15,3 (4,9)	14,4 (5,5)
	95% ДІ	12,9 – 16,4	13,1 – 16,4	13,0 – 17,5	12,1 – 16,8
Після інфузії	М (\pm SD)	14,0 (6,2)	13,4 (4,0)	14,0 (5,9)	15,0 (5,6)
	95% ДІ	11,6 – 16,4	11,8 – 15,0	11,2 – 16,7	12,5 – 17,4
	p	0,336	<u>0,003</u>	0,097	0,396

Примітка. Оцінки за Шкалою APACHE II порівняні з початковим рівнем, значення p було підкреслене, якщо $p < 0,05$

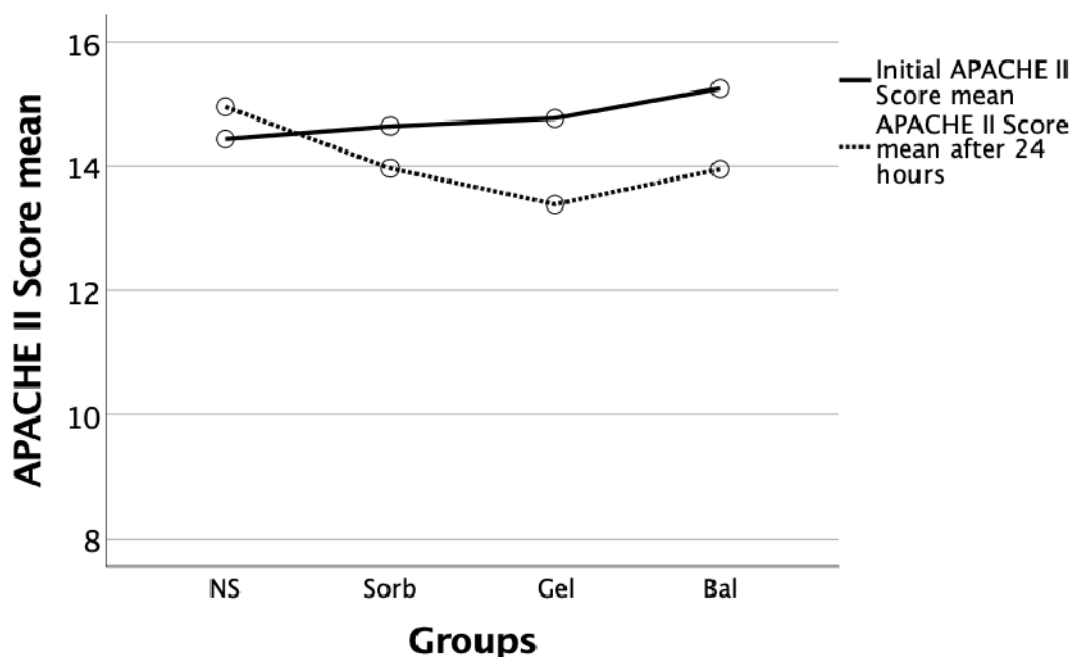


Рис. 4.7 Середні бали за шкалою APACHE II

Висновки до розділу 4:

1. Початкові показники кислотно-лужного стану і газів центральної венозної крові відповідали шоківому стану в результаті недостатньої доставки кисню в тканини і лактатного ацидозу. Після інфузії спостерігалися наступні зміни:
 - a) В I, II і III групах виявлені значні підвищення рівня рН крові через 1 годину, відповідно $p=0,020$, $0,012$ і $0,014$. У IV групі не відзначалася значна зміна через 1 годину після інфузії, $p=0,944$.
 - b) У I і II групах виявлені дуже значні підвищення рівню парціального тиску O_2 центральної венозної крові через 1 годину, відповідно $p=0,002$ і $p < 0,001$. У III і IV групі не відзначалися значні зміни через 1 годину після інфузії, $p=0,090$ і $0,219$.

- c) У I, II і III групах виявлені значні підвищення рівнів ВЕ через 1 годину після інфузії, відповідно $p=0,037$, $0,011$ і $0,011$. У IV групі значна зміна не відзначалася, $p=0,986$.
- d) В усіх групах виявлені значні підвищення рівнів $ScvO_2$ центральної венозної крові через 1 годину після інфузії, особливо в I і II групі були вкрай виражені зміни, відповідно $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p=0,034$ і $0,028$.
2. На фоні інфузійної терапії показники функції нирок суттєво не змінювалися. Так, рівень креатиніну не змінився у жодних групах через 24 години після інфузії, відповідно $p = 0,051$, $0,297$, $0,174$ і $0,136$.
3. За рівнем концентрації іонів хлору виражене підвищення відзначалося тільки в IV групі через 24 години ($p=0,008$). В інших трьох групах добова зміна концентрації іонів хлору в плазмі не мала статистичного значення, відповідно $p=0,880$, $0,724$ і $0,974$.
4. Дослідження впливу інфузійної терапії на показники згортання крові при застосуванні різних видів розчинів показало, що по більшості параметрів (ПТІ, АЧТЧ) негативного впливу від введення досліджуваних середовищ не виникало. Спостерігалось лише помірне зниження рівню фібриногена в II групі (Gel) та деяке зниження рівню тромбоцитів у групі III (Bal).
5. Комплексна бальна оцінка септичного процесу показала, що за шкалою SOFA, в усіх пацієнтів до початку дослідження підтверджувалася поліорганна недостатність, статистична різниця між групами не виявлена, $p=0,507$. Через 24 години після інфузії в усіх групах не спостерігалось

достовірне поліпшення або погіршення за шкалою SOFA, відповідно $p=0,210, 0,188, 0,846$ і $0,689$.

6. Бали за шкалою APACHE II в усіх пацієнтів до дослідження статистично не розрізнялися ($p=0,952$). Через 24 години після інфузії в II групі (Gel) спостерігалось дуже значне зниження середніх балів за шкалою APACHE II ($p=0,003$), в I, III групі виявлена тенденція зниження балів, проте ці зміни були не достовірні ($p=0,336$ і $0,097$), в IV групі також не спостерігалось виражених змін, $p=0,396$.

Результати, отримані в цьому розділі, оприлюднені в наступних публікаціях:

1. Тінлань Цзо, Ф.С. Глумчер, Є.В. Дьомін. Порівняння ефективності рідинної ресусцитації хворих із септичним шоком розчинами рінгер-малат та ізотонічним розчином натрію хлориду. Біль, знеболення та інтенсивна терапія 4 (85) (2018): 71-75. DOI: 10.25284/2519-2078.4(85).2018.151504
2. Цзо Тінлань. Ефективність застосування розчину на основі сорбітолу у хворих на септичний шок. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Трищинські читання» (МАК V), м.Київ, 15-17 жовтня 2020 року, с.36-37.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З СЕПТИЧНИМ ШОКОМ ПРИ
ЗАСТОСУВАННІ РІЗНИХ ВИДІВ РОЗЧИНІВ ДЛЯ РЕСУСЦИТАЦІЇ**5.1. Летальність пацієнтів протягом перших 7 днів після виявлення шоку**

На рисунку 5.1 представлені співвідношення померлих пацієнтів до тих, що вижили, за 7 днів після виявлення шоку.

Як показали результати дослідження, різниця 7-денної летальності між 3-ма групами не мала статистичного значення, зокрема в I, III і IV групі відповідно була 28,1% (9 з 32), 37,9% (11 з 29) і 38,7% (12 з 31), $p=0,457$. І лише в групі II летальність протягом 7 днів була достоврно нижчою в порівнянні з групою IV ($p=0,039$).

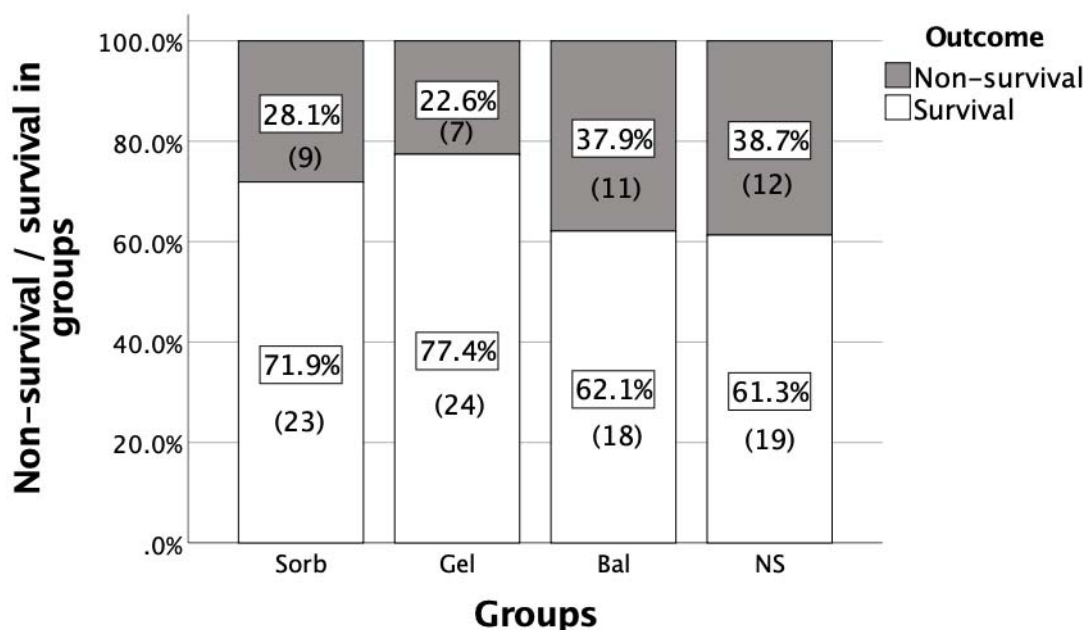


Рис. 5.1 результат лікування пацієнтів через 7 днів після виявлення шоку

Ми свідомо навели на початку розділу відомості про рівень летальності на 7 добу у стаціонарі. Цей показник суттєво впливає на показники тривалості перебування у ВІТ та цілком в стаціонарі. Наприклад, якщо хворий помирає на другий день лікування (негативний показник), це автоматично знижує загальну тривалість перебування у стаціонарі, у ВІТ, тривалість знаходження на ШВЛ або підтримці адреноміметиками (усе – позитивні показники). Тому в подальших підрозділах цього розділу ми крім загальних цифр обрахували показники для тих, хто видужав і був виписаний з лікарні.

5.2. Порівняння тривалості перебування пацієнтів з септичним шоком у ВАІТ і стаціонарі

У таблиці 5.2.1 і рисунку 5.2.1 представлена тривалість перебування пацієнтів у ВАІТ і стаціонарі.

Таблиця 5.2.1

Тривалість перебування пацієнтів у ВАІТ і стаціонарі (доба)

Показники		I група	II група	III група	IV група	p
Тривалість перебування в ВАІТ	Me	5.3	6.3	3.0	4.0	0.132
	Q1	2.8	3.7	1.7	1.7	
	Q3	14.1	10.4	6.5	7.0	
Тривалість перебування в стаціонарі	Me	13.6	11.6	9.6	10.4	0.546
	Q1	5.1	8.7	2.2	4.0	
	Q3	22.7	18.7	17.9	22.4	

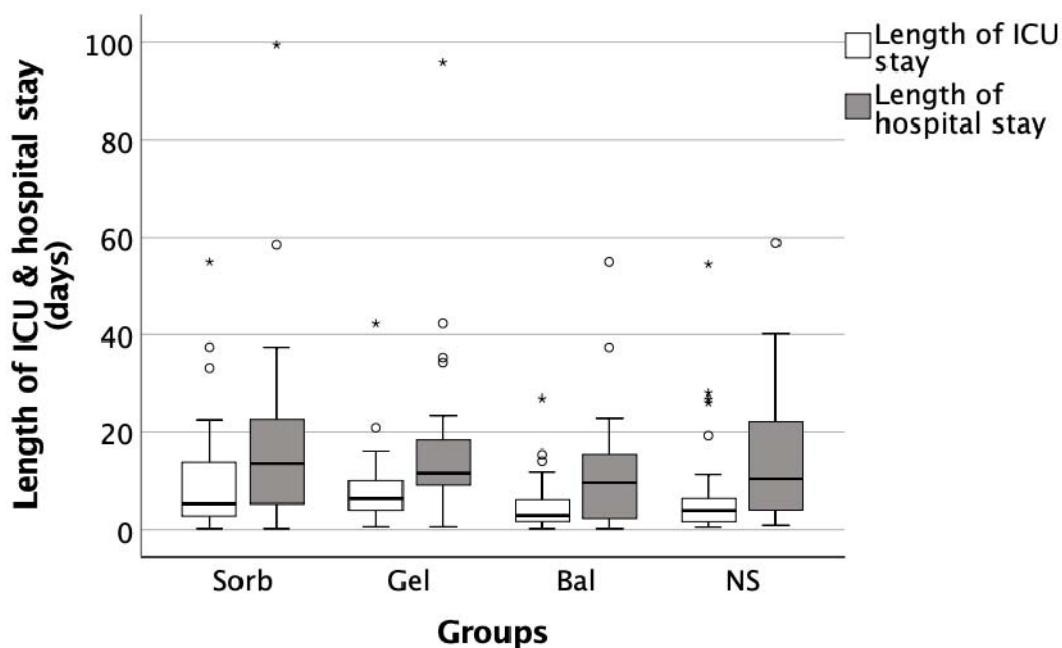


Рис. 5.2.1 Тривалість перебування пацієнтів в ВАІТ і стаціонарі (доба)

За тривалістю перебування пацієнтів у ВАІТ та стаціонарі різниця між групами не мала статистичного значення (відповідно: $p=0,132$ і $p=0,546$). Проте, після корекції цих показників з урахуванням тих, хто одужав, отримали інші результати, які представлені у табл. 5.2.2.

Таблиця 5.2.2

Тривалість перебування пацієнтів, що одужали, у ВАІТ і стаціонарі (доба)

Показник		I група	II група	III група	IV група	p
		N=23	N=24	N=18	N=19	
Тривалість перебування в ВАІТ	Me	5.1	4.3	5.9	6.4	$p_{II-III}=0,026$
	Q1	3.9	3.2	4.7	1.7	$p_{II-IV}=0,006$
	Q3	8.2	7.4	9.5	7.0	$p_{I-IV}=0,045$ $p_{Other}>0,05$
Тривалість перебування в стаціонарі	Me	12.4	11.5	15.7	17.8	$p_{II-III}=0,036$
	Q1	8.1	7.6	12.3	9.1	$p_{II-IV}=0,014$
	Q3	19.2	13.4	17.6	21.4	$p_{Other}>0,05$

Представлені у табл.5.2.2 цифри показують, що серед тих пацієнтів, хто вижив, тривалість перебування у ВІТ була достовірно коротшою в групах I і II у порівнянні з групами III і IV ($p_{II-III}=0,026$, $p_{II-IV}=0,006$ та $p_{I-IV}=0,045$ відповідно). Аналогічно обрахований час перебування у стаціонарі серед тих, хто одужав, був достовірно коротшим у групі II в порівнянні з групами III і IV ($p=0,036$ та $0,014$ відповідно).

5.3. Порівняння тривалості часу без підтримки симпатоміметиками протягом перших 7 і 28 днів після виявлення шоку

У таблиці 5.3.1 представлена тривалість часу без підтримки симпатоміметиками протягом перших 7 і 28 днів після виявлення шоку.

Таблиця 5.3.1

Тривалість лікування без підтримки симпатоміметиками протягом перших 7 і 28 днів (доба)

Показник		I група	II група	III група	IV група	p
Кількість діб без підтримки симпатоміметиками протягом 7 діб	Me	5,08	4,43	4,30	5,17	0,804
	Q1	0,06	0,00	0,00	0,10	
	Q3	6,24	5,29	6,00	6,10	
Кількість діб без підтримки симпатоміметиками	Me	25,23	24,24	24,81	22,12	0,894
	Q1	0,06	0,25	0,00	0,50	
	Q3	27,09	26,07	26,58	27,10	

протягом 28 діб

Таким чином, протягом перших 7 і 28 днів за тривалістю без підтримки

симпатоміметиками не відзначалося статистично значимої різниці між групами, $p=0,804$ і $0,894$. Після перерахунку зазначених показників на тих, хто одужав, отримано дещо інші результати, які представлені у таблиці 5.3.2.

Таблиця 5.3.2

Тривалість лікування без підтримки симпатоміметиками у хворих, які одужали, протягом перших 7 і 28 днів (доба)

Показник		I група N=23	II група N=24	III група N=18	IV група N=19	p
Тривалість без підтримки симпатоміметиками протягом 7 діб	Me	5.68	5.43	4.02	3.47	$p_{II-III}=0,036$
	Q1	3.06	3.27	1.08	0.70	$p_{II-IV}=0,014$
	Q3	6.44	5.23	4.20	3.12	$p_{I-IV}=0,046$ $p_{Other}>0,05$
Тривалість без підтримки симпатоміметиками протягом 28 діб	Me	26.36	26.15	25.23	24.18	0,394
	Q1	18.90	19.10	18.70	18.55	
	Q3	27.59	27.46	26.62	27.31	

симпатоміметиками

протягом 28 діб

Таким чином, тривалість підтримки симпатоміметиками була статистично менша в групах I і II у перші 7 дні лікування ($p_{II-III}=0,036$, $p_{II-IV}=0,014$, $p_{I-IV}=0,046$). В подальшому статистичної різниці між групами не було ($p=0,394$).

5.4. Порівняння тривалості часу без підтримки механічною вентиляцією легень протягом перших 7 і 28 днів після виявлення шоку.

У таблиці 5.4 представлена тривалість часів без підтримки штучною

вентиляцією легенів протягом перших 7 і 28 днів після виявлення шоку.

Таблиця 5.4

**Тривалість лікування без підтримки штучною вентиляцією легенів
протягом перших 7 і 28 днів (доба)**

		I група	II група	III група	IV група	p
Тривалість без підтримки ШВЛ протягом 7 діб	Me	5,74	4,34	4,69	5,02	0,443
	Q1	0,00	2,18	0,00	0,00	
	Q3	6,56	6,01	6,43	6,78	
Тривалість без підтримки ШВЛ протягом 28 діб	Me	24,89	23,83	25,57	22,77	0,800
	Q1	1,39	3,94	0,00	0,00	
	Q3	27,45	26,44	27,43	27,78	

Протягом перших 7 і 28 днів за тривалістю без підтримки ШВЛ не відзначалося статистично значимої різниці між групами, $p=0,443$ і $0,800$. Після перерахунку на тих пацієнтів, хто одужав, також статистично достовірної різниці не виявлено.

5.5. Летальність пацієнтів протягом 28 днів після виявлення шоку

На рисунку 5.5.2 представлені співвідношення померлих пацієнтів до тих, що вижили, за 28 діб після виявлення шоку.

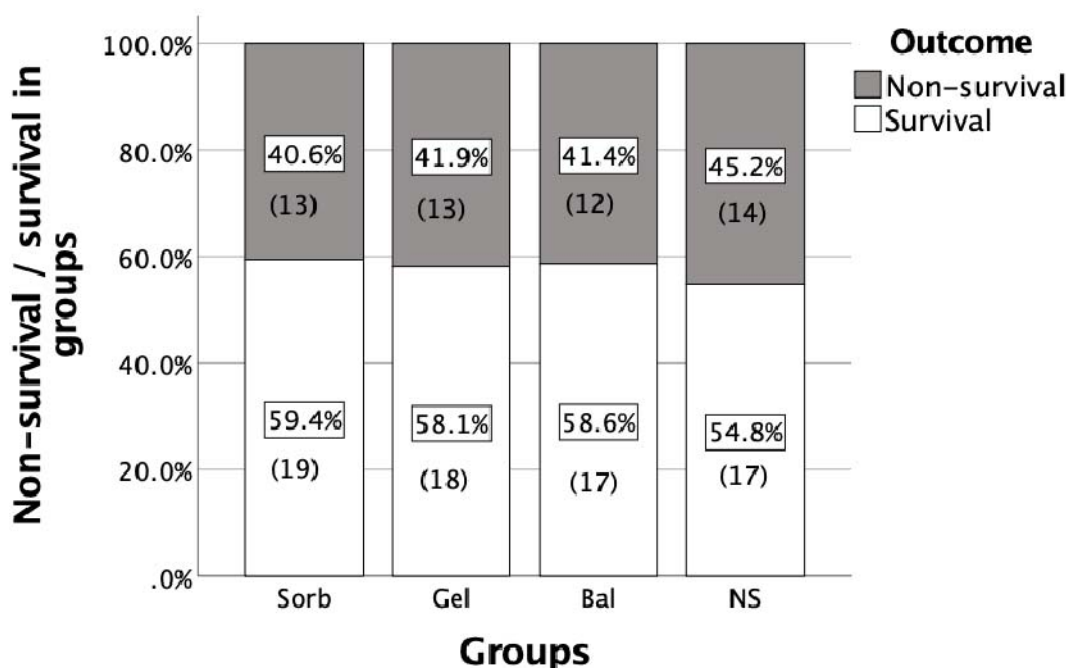


Рис. 5.5.2 Результат лікування пацієнтів за 28 днів після їх надходження до ВАІТ

Різниця 28-денної летальності між 4-ма групами не мала статистичного значення, в I, II, III і IV групі відповідно була 40,6% (13 з 32), 41,9% (13 з 31), 41,4% (12 з 29) і 45,2% (14 з 31), $p=0,985$.

Висновки до розділу 5:

1. Серед тих пацієнтів, хто вижив, тривалість перебування у ВІТ була достовірно коротшою в групах I і II у порівнянні з групами III і IV ($p_{II-III}=0,026$, $p_{II-IV}=0,006$ та $p_{I-IV}=0,045$ відповідно). Загальний час перебування у стаціонарі для тих, хто одужав був достовірно коротшим у групі II в порівнянні з групами III і IV ($p=0,036$ та $0,014$ відповідно).
2. Тривалість підтримки адреноміметиками була статистично менша в групах I і II у перші 7 дні лікування ($p_{II-III}=0,036$, $p_{II-IV}=0,014$, $p_{I-IV}=0,046$). В подальшому статистичної різниці між групами не було ($p=0,394$).

3. Протягом перших 7 і 28 днів за тривалістю без підтримки ШВЛ не відзначалося статистично значимої різниці між групами, $p=0,443$ і $0,800$. Після перерахунку на тих пацієнтів, хто одужав, також статистично достовірної різниці не виявлено.
4. 7-денна летальність в групі II була достовірно нижчою в порівнянні з групою IV ($p=0,039$). Між 3-ма іншими групами цей показник достовірно не відрізнявся. Зокрема в I, III і IV групі відповідно була $28,1\%$ (9 з 32), $37,9\%$ (11 з 29) і $38,7\%$ (12 з 31), $p=0,457$.
5. Різниця 28-денної летальності між 4-ма групами не мала статистичного значення, в I, II, III і IV групі відповідно була $40,6\%$ (13 з 32), $41,9\%$ (13 з 31), $41,4\%$ (12 з 29) і $45,2\%$ (14 з 31), $p=0,985$.

Результати, отримані у цьому розділі, оприлюднені в наступних публікаціях:

1. Тінлань Цзо, Ф.С. Глумчер, Є.В. Дьомін. Порівняння ефективності рідинної ресусцитації хворих із септичним шоком розчинами рінгер-малат та ізотонічним розчином натрію хлориду. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2018, №4(85): 71-75. DOI: 10.25284/2519-2078.4(85). 2018.151504
2. Tinglan Zuo, Felix Semenovich Glumcher, Evgeny Yurievich Demin. The correlation between indicators of hypovolemia and the response to infusion therapy in fluid resuscitation of patients with septic shock. Health Problems of Civilization 15 (1) (2021). DOI: 10.5114/hpc.2021.102569.

3. Tinglan Zuo, S. Solyarik. The influence of solution choice on fluid resuscitation in patients with septic shock. ScienceRise: Medical Science, 2021, №1(40): 40-48. DOI: 10.15587/2519-4798.2021.224654
4. Цзо Тінлань. Прогнозування реакції на інфузію під час волемічної підтримки пацієнтів із септичним шоком. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК IV), м.Київ, 16-18 жовтня 2019 року, с.64.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІЖЕННЯ

Сепсис і септичний шок – серйозні проблеми для системи охорони здоров'я, адже від цих захворювань, за даними 2013 – 2015 років, страждають мільйони людей у всьому світі, більш ніж 25% з них - помирають [1, 2]. Консервативні оцінки показують, що сепсис є основною причиною розвитку критичних захворювань та смертності у всьому світі [2, 3]. За сучасними оцінками щорічно у світі реєструється 30 млн випадків сепсису, з них 6 млн летальних випадків. Ці дані були екстрапольовані з систематичного національного огляду США в 2016 році [4].

Сепсис займає перше місце серед причин смерті в відділеннях не кардіологічної реанімації [5] і продовжує бути проблемою в Сполучених Штатах і в усьому світі. Частота сепсису в Сполучених Штатах збільшилася більш ніж у два рази з 2008 по 2016 рік [6]. Попри те, що за останні кілька років рівень смертності від сепсису знизився, кількість пацієнтів, які померли внаслідок важкого сепсису і септичного шоку, збільшилася через випереджальне зростання захворюваності [3, 6], що, ймовірно, пов'язано зі зростанням кількості населення старшого віку, яке має більше супутніх захворювань [7].

Згідно з положеннями Міжнародної кампанії за виживання при сепсисі (Surviving Sepsis Campaign 2016), одним із провідних заходів інтенсивної терапії хворих із сепсисом є рання рідинна ресусцитація. Швидка рідинна ресусцитація в перші 6 годин від діагностування захворювання достовірно

забезпечує зростання показника виживаності хворих із сепсисом у найближчі 28 днів. При цьому при проведенні рідинної ресусцитації при сепсисі досі відсутні очевидні докази наявності переваги будь-якого із сучасних плазмозамінників. Колоїдні плазмозамінники значно довше утримуються в судинному руслі, що потрібно для забезпечення ефективної центральної гемодинаміки, мікроциркуляції, транспорту кисню без небезпечного зростання об'єму рідини в інтерстиціальному секторі позаклітинного водного простору, запобігає набряку мембран та погіршенню процесів дифузії газів. Автори Guidelines не рекомендують розчин гідроксиетилкрохмалю через підвищений ризик смертності і потреби ниркової замісної терапії. Альбумін не має більшості з цих негативних ефектів, але, на жаль, за рахунок великої вартості, альбумін не завжди доступний для хворих з септичним шоком. Більш доступним колоїдним розчином залишився желатин-містящий розчин. Також слід звернути увагу, що сучасна світова література мало висвітлює ефективність і безпечність застосування препаратів сорбітолу у пацієнтів з септичним шоком. Препарати сорбітолу важко класифікуються в групі кристалоїдів або колоїдів, про його властивості опубліковано мало досліджень. Враховуючи наявність та широке застосування цих препаратів в Україні, виникає нагальна потреба у висвітленні цієї теми та зборі інформації щодо безпечності та ефективності застосування сорбітолу у пацієнтів з септичним шоком.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця «Оптимізація

способів анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії у пацієнтів різних вікових груп». (Реєстраційний номер 0115U004161). Дисертант є виконавцем фрагмента вказаної теми.

Робота виконана на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні №4.

Мета дослідження: покращення результатів інтенсивної терапії хворих з септичним шоком шляхом визначення та вибору оптимальної програми стартової інфузійної терапії.

Завдання дослідження:

1. Визначити гемодинамічний ефект від відновлення об'єму циркулюючої крові інфузійними середовищами різного складу (збалансованими кристалоїдами із вмістом сорбіту, колоїдами на основі модифікованої желатини, збалансованими кристалоїдами та ізотонічним розчином хлориду натрію) у пацієнтів з септичним шоком.

2. Встановити динаміку змін доставки кисню внаслідок відновлення об'єму циркулюючої крові інфузійними середовищами різного складу у пацієнтів з септичним шоком.

3. Дослідити вплив інфузійної терапії на кислотно-лужний стан і газовий склад центральної венозної крові, двогодинний кліренс лактату.

4. Встановити безпечність застосування досліджуваних препаратів на ниркову функцію, реакцію системи згортання, водно-електролітний баланс при ресусcitaції пацієнтів з септичним шоком.

5. Визначити вплив вибору стартового розчину на результати інтенсивної терапії септичного шоку, тривалість перебування у стаціонарі та відділенні інтенсивної терапії, сумарній час без підтримки симпатоміметиками та штучної вентиляції легень протягом 7 і 28 днів, 7 і 28-денна летальність та обґрунтувати практичні рекомендації по вибору програми стартової інфузійної терапії у хворих на септичний шок.

Матеріали і методи дослідження. Проведено проспективне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження. У дослідження увійшли 123 пацієнтів у віці від 19 до 96 років (середнього віку $66,1 \pm 16,5$ років, 50 чоловіків і 73 жінок), госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії (ВІТ).

Критерії включення у дослідження:

1. Вік старше 18 років.
2. Інформована згода пацієнта або його законного представника на участь у дослідженні
3. Наявність гіпотензії (АТсер <65 mm Hg або потреба у симпатоміметиках)
4. Рівень лактату артеріальної крові >2 ммоль/л
5. Наявність доведеного або імовірного джерела інфекції
6. Наявність гіповолемії за клінічними критеріями

Критерії виключення з дослідження:

1. Наявність наперед відомої інкурабельної патології, що визначає прогноз хворого (неоперабельна онкопатологія 4 стадії, повторне ГПМК з глибоким порушенням свідомості та ін.)

2. Наявність важкої серцево-судинної патології, що може бути конкуруючою причиною гіпотензії.
3. Масивна інфузійна терапія (>1000 мл кристалоїдного або будь-яка кількість колоїдного розчину) протягом 3 годин до скринінгу.

Всі хворі, що відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення були взято у дослідження і рандомізовано до однієї із таких груп:

I група (Sorb група, Sorb. – Sorbitol, n=32) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл збалансованого полійонного розчину з 6% сорбітом та 1,9% лактатом натрію;

II група (Gel група, Gel. – Gelatin, n=31) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл колоїдного розчину 4% модифікованого рідкого желатину (сукцинільованого желатину) у збалансованому полійонному розчині (Рінгера ацетат);

III група (Bal група, Bal. – Balanced crystalloids, n=29) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл збалансованого полійонного розчину (Рінгера ацетат) с 0,07% L-малатом;

IV група (NS група, NS - Normal solution, контрольна) (n=31) – пацієнти, що отримували початкову внутрішньовенну інфузію 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду.

Після рандомізації пацієнтів, але до початку інфузії були виміряні базові параметри гемодинаміки (неінвазивний артеріальний тиск, пульсоксиметрія, частота серцевих скорочень, електрокардіографія), рівень лактату артеріальної крові, кислотно-лужний стан і газів крові з центральної вени, показники

загального та біохімічного аналізу крові (білірубін, креатинін, загальний білок, глюкоза, електроліти, коагулограма та інші показники при необхідності). Показники гемодинаміки, такі як серцевий викид, ударний індекс контролювалися за допомогою езофагального доплерівського датчика та відповідного монітору до нього (система CardioQ, Deltex Medical, Великобританія) та за допомогою аналізу швидкості пульсової хвилі (система EsCCO, Nihon Kohden, Японія). Вміст лактату визначався за допомогою фотометричної експрес-системи (Accutrend Plus, Roche, Німеччина). Також монітувалися: неінвазивний артеріальний тиск, пульсоксиметрія, частота серцевих скорочень, ЕКГ а також кислотно-лужний стан і гази крові з центральної вени, потреба у симпатоміметиках. Для оцінки тяжкості стану пацієнтів застосовували шкалу APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) і шкалу SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). Бали за шкалою APACHE II і SOFA розраховувались після опитування, фізикального та клініко-лабораторного обстеження пацієнтів.

Інфузія препаратів в усіх групах виконувалася за принципом Goal-Directed therapy: після стартового скринінгу проводили тест з швидкою інфузією (протягом 15 - 18 хвилин) 500 мл відповідного препарату і реєструвалася динаміка параметрів гемодинаміки - зростання серцевого викиду. При зростанні $\geq 12\%$ тест вважався позитивним, інфузія тривала з застосуванням 500 мл розчину 0,9% натрію хлориду в кожній групі і знову виміряли параметри. Інфузія розчину 0,9% натрію хлориду повторювалась до втрати гемодинамічної відповіді на інфузію або досягнення загального обсягу

інфузії 20 мл / кг маси тіла протягом 2 годин. Середній обсяг інфузії склав 1550 ± 260 мл.

Повторний забір загального і біохімічного аналізу крові проводився на 2-у добу, вміст лактату артеріальної крові і показники згортання визначалися через 2 години після старту рідинної ресусцитації, кислотно-лужний стан і гази крові з центральної вени визначалися через 1 годину. Оцінки за шкалою APACHE II і SOFA повторювалися на 2-у добу.

Після застосування з метою ресусцитації пацієнтів з септичним шоком даних 4-х видів розчинів, в однаковому обсязі та з однаковою швидкістю введення, АТсер одночасно та достовірно зростав. При цьому, амплітуда зростання була однакова, але тривалість дії була найдовшою в I та II групах. В кінці дослідження (через 2 год) приріст АТсер складав + 11,99% і + 14,8% ($p = 0,371$ і $p < 0,001$), відповідно. Тривалість дії препарату в III групі була меншою, ніж в I та II (1 год 30 хв), в IV групі, в свою чергу - найменшою (40 хв). Таким чином, станом на 2-гу годину, рівень АТсер в I та II групах був значно вищим, ніж в IV групі, рівень АТсер між II та III групами також статистично відрізнявся.

Інфузія в I групі не викликала вираженого рефлекторного зниження ЧСС, на відміну від інших 3-х препаратів. Подібний ефект, ймовірно, можна пояснити гіперосмолярністю розчину (891 мосмоль/л), швидким збільшенням переднавантаження і, можливо, здатністю стимулювати швидке вивільнення катехоламінів, подібно до 7,5% NaCl [132]. Виражене зниження ЧСС в II, III та IV групах тривало 35, 40 і 10 хв, відповідно.

Після інфузії всіх досліджуваних препаратів УІ одночасно і достовірно збільшився в кожній групі. Ступінь підвищення і тривалість дії були найбільшими в I та II групах, в кінці дослідження (через 2 год) приріст УІ становив + 18,61% і + 26,81% ($p < 0,001$ і $p < 0,001$), відповідно. Тривалість дії препарату на величину УІ в III групі стояла на другому місці (1 год 40 хв). На 2-гу годину, показник УІ в I та II групах був значно вищим, ніж в IV групі, періодично спостерігалась статистична відмінність величини УІ між II та III групами. Максимальне значення приросту УІ в I - IV групах спостерігали на 40 хв, 1 год 35 хв, 20 хв і 15 хв, відповідно, що може бути пов'язано з реологічними властивостями препаратів при введенні через системи інфузії і з часом перебування препаратів в кровоносному руслі [133].

Вплив інфузії на СВ і DO_2 пов'язаний з динамікою УІ та ЧСС. Метою проведення інфузійної терапії було зосередитися на поліпшенні серцевого викиду і відновленні доставки кисню. В даному дослідженні СВ та DO_2 одночасно і достовірно збільшувалися відразу після інфузії, але ступінь підвищення і тривалість дії були найбільшими в I та II групах, в кінці дослідження (через 2 години після інфузії) приріст величини СВ склав + 19,32% і + 24,78% ($p < 0,001$ і $p < 0,001$), а приріст DO_2 - + 18,32% і 25,34% ($p < 0,001$ і $p < 0,001$), відповідно. Тривалість впливу препарату на величину СВ і DO_2 в III групі стоїть на другому місці (1 год 45 хв). У IV групі спостерігалось найбільш короткочасне поліпшення СВ і DO_2 (40 хв). Тому на 2-гу годину дослідження, рівень СВ і DO_2 в I та II групах був значно вищим, ніж в IV групі. Ці зміни гемодинаміки опосередковано підтверджують і зміни $ScvO_2$ і $PcvO_2$. Значне

підвищення $ScvO_2$ спостерігалось через 1 годину після інфузії, особливо в I та II групах, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,034$ і $0,028$, відповідно. У I та II групах виявлено значне підвищення $PcvO_2$, $p = 0,002$ і $p < 0,001$, в III та IV групах значні зміни через 1 годину після інфузії не зазначалися, $p = 0,090$ і $0,219$.

Аналізуючи отримані гемодинамічні показники, перш за все, слід зазначити, що інфузія, проведена в I і II групах дозволила усунути гемодинамічну нестабільність на більш тривалий час, тоді як інфузія, проведена в III групі, дозволила усунути її лише тимчасово, але все ж, в усіх групах не привела до остаточної стабілізації гемодинаміки, оскільки нормалізації показників VI і DO_2 так і не було досягнуто. Гемодинамічної дії досліджуваного об'єму розчину в IV групі було очевидно недостатньо для ресусцитації пацієнтів з септичним шоком.

У порівнянні з IV групою, після інфузії препаратів в I, II та III групах, значно поліпшувався кислотно-лужний стан крові, спостерігалось підвищення низького вихідного рН ($p = 0,020$, $0,012$ і $0,014$) і ВЕ ($p = 0,037$, $0,011$ і $0,011$), що пояснюється наявністю буферних складів в цих препаратах. У свою чергу в IV групі ці поліпшення не спостерігалися ($p_{pH} = 0,944$, $p_{BE} = 0,986$).

Застосовувана доза препаратів в I, II, III та IV групах була безпечною для функції нирок при септичному шоці, результати, отримані в даному дослідженні узгоджуються з даними, отриманими іншими авторами [89]. У групах хворих не було статистичної різниці у рівні креатиніну, ШКФ, швидкості погодинного діурезу (мл/кг/год), добовій і кумулятивній (за 7 днів) кількості діурезу, оцінкам за системою RIFLE. Застосовувана доза препаратів в

I та IV групах також не впливала на згортання крові у пацієнтів з септичним шоком. Варто зазначити, що застосування препарату в II групі може бути пов'язано зі зниженням концентрації фібриногену крові. Також не виключається, що застосування препарату в III групі може бути пов'язано зі зниженням кількості тромбоцитів крові, адже розчин має комбінований склад і не всі його компоненти були достатньо вивчені. Окрім цього, в дослідженні [134], яке було проведено за участю пацієнтів, включених у дослідження SPLIT, продукти крові (еритроцитарна маса, свіжозаморожена плазма, тромбоцити або кріопреципітат) були потрібні меншій кількості пацієнтів в групі з 0,9% розчином натрію хлориду, в порівнянні з групою зі збалансованим кристалоїдним розчином (18,3% проти 30,5%, $p = 0,03$).

У пацієнтів в I, II та III групах не відзначалося статистично значущих змін концентрації іонів хлору ($p = 0,880, 0,724$ і $0,974$), а в контрольній групі відзначалося їх значне підвищення ($p = 0,008$). У цій групі зафіксовано чотири пацієнти (12,9%), які сумарно отримали понад 2,5 літра 0,9% розчину натрію хлориду. Зазначимо, що міжнародні рекомендації не рекомендують вводити більше 2-х літрів 0,9% розчину натрію хлориду на добу.

У порівнянні з пацієнтами у групі з ізотонічним розчином натрію хлориду, існує тенденція до зниження балів за шкалою APACHE II у пацієнтів в I та III групах. Однак, ці зміни не є статистично значущими. Значне зниження балів за шкалою APACHE II спостерігалось у пацієнтів у II групі ($p = 0,003$), що, можливо, пов'язано з ефективним відновленням доставки кисню, корекцією ацидозу і електролітних порушень при застосуванні даного розчину.

Різниця 7-денної летальності між I, III і IV групами не мала статистичного значення, відповідно була 28,1% (9 з 32), 37,9% (11 з 29) і 38,7% (12 з 31), $p=0,457$. І лише в групі II летальність протягом 7 днів була достовірно нижчою в порівнянні з групою IV ($p=0,039$). У 4-х групах статистично значущої різниці тривалості перебування пацієнтів у ВАІТ і стаціонарі не спостерігалось, що, можливо, зумовлено недостатньою потужністю дослідження. Але на ці показники суттєвий вплив має внутрішньогоспітальна летальність. Наприклад, якщо хворий помирає на другий день лікування (негативний показник), це автоматично знижує загальну тривалість перебування хворого у стаціонарі, у ВІТ, тривалість знаходження на ШВЛ або підтримці адреноміметиками (усе – позитивні показники). Тому крім загальних цифр обрахували показники для тих, хто видужав і був виписаний з лікарні. Так, серед тих пацієнтів, хто вижив, тривалість перебування у ВІТ була достовірно коротшою в групах I і II у порівнянні з групами III і IV ($p_{II-III}=0,026$, $p_{II-IV}=0,006$ та $p_{I-IV}=0,045$ відповідно). Аналогічно обрахований час перебування у стаціонарі був достовірно коротшим у групі II в порівнянні з групами III і IV ($p=0,036$ та $0,014$ відповідно). Тривалість підтримки адреноміметиками була статистично менша в групах I і II у перші 7 дні лікування ($p_{II-III}=0,036$, $p_{II-IV}=0,014$, $p_{I-IV}=0,046$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального завдання сучасної анестезіології та інтенсивної терапії, а саме покращення результатів інтенсивної терапії хворих з септичним шоком шляхом визначення та вибору оптимальної програми стартової інфузійної терапії.

1. Введення різних видів інфузійних розчинів супроводжувалося вираженим гемодинамічним ефектом протягом перших 15 хвилин. Найбільший вплив на показники гемодинаміки (рівень АТсер, показник СВ та УІ) справила інфузійна терапія з застосуванням розчину желатину. За потужністю впливу на гемодинаміку групи можна розподілити таким чином: II (Gel) > I (Sorb) > III (Bal) > IV (NS).

2. Дослідження доставки кисню виявило значно кращі результати у групах II (Gel), I (Sorb) у порівнянні з групами III (Bal), IV (NS). Ця перевага виявилася достовірною ($p < 0,05$).

3. Після стартової інфузії в I, II і III групах виявлені значні підвищення рівня рН крові через 1 годину, відповідно $p = 0,020$, $0,012$ і $0,014$. У I і II групах виявлені дуже значні підвищення рівню парціального тиску O_2 центральної венозної крові через 1 годину, відповідно $p = 0,002$ і $p < 0,001$. У I, II і III групах виявлені значні підвищення рівнів BE через 1 годину після інфузії, відповідно $p = 0,037$, $0,011$ і $0,011$. В усіх групах виявлені значні підвищення рівнів $ScvO_2$ центральної венозної крові через 1 годину після інфузії, особливо в I і II групі

були вкрай виражені зміни, відповідно $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,034$ і $0,028$. Середній двогодинний кліренс лактату виявився достовірно нижчим у групі III у порівнянні з групою IV ($p = 0,045$), між II і III групами ($p = 0,168$) та між II і IV групами ($p = 0,775$) достовірної різниці не відзначалося.

4. На фоні інфузійної терапії показники функції нирок суттєво не змінювалися (рівень креатиніну та ШКФ не змінився у жодних групах через 24 години після інфузії). За рівнем концентрації іонів хлору виражене підвищення відзначалося тільки в IV групі через 24 години ($p = 0,008$). По більшості показників згортання крові (ПТІ, АЧТЧ) негативного впливу від введення досліджуваних середовищ не виникало. Спостерігалось лише помірне зниження рівню фібриногена в II групі (Gel) та деяке зниження рівню тромбоцитів у групі III (Bal).

5. Комплексна бальна оцінка за шкалою APACHE II через 24 години після інфузії в II групі (Gel) продемонструвала дуже значне зниження середніх балів ($p = 0,003$), в I, III групі виявлена тенденція зниження балів, проте ці зміни були не достовірні ($p = 0,336$ і $0,097$), в IV групі також не спостерігалось виражених змін, $p = 0,396$. Серед тих пацієнтів, хто вижив, тривалість перебування у ВІТ була достовірно коротшою в групах I і II у порівнянні з групами III і IV ($p_{II-III} = 0,026$, $p_{II-IV} = 0,006$ та $p_{I-IV} = 0,045$ відповідно). Загальний час перебування у стаціонарі для тих, хто одужав був достовірно коротшим у групі II в порівнянні з групами III і IV ($p = 0,036$ та $0,014$ відповідно). Тривалість підтримки адреноміметиками була статистично менша в групах I і II у перші 7 дні лікування ($p_{II-III} = 0,036$, $p_{II-IV} = 0,014$, $p_{I-IV} = 0,046$). В подальшому статистичної

різниці між групами не було ($p=0,394$). 7-денна летальність в групі II була достовірно нижчою в порівнянні з групою IV ($p=0,039$). Між 3-ма іншими групами цей показник достовірно не відрізнявся.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з септичним шоком стартову інфузійну терапію доцільно розпочинати розчинами кристалоїдів (класичних і збалансованих) у комбінації з помірними дозами (до 500 мл в перші години лікування) желатин-вмістних препаратів та кристалоїдних розчинів, що містять 6% розчин сорбітолу.

2. При проведенні інфузійної терапії слід дотримуватися принципу Goal-Directed therapy: після стартового скринінгу проводиться тест з швидкою інфузією (протягом 15 - 18 хвилин) 500 мл розчину і реєструється динаміка параметрів гемодинаміки - зростання серцевого викиду. При зростанні $\geq 12\%$ тест вважається позитивним, а інфузія повинна продовжуватися до втрати гемодинамічної відповіді на інфузію.

3. У складанні програми інфузійної терапії слід враховувати особливості впливу досліджених препаратів на систему згортання крові: при наявному дефіциті фібриногену слід уникати введення розчинів, що містять желатин, а при тромбоцитопенії уникати збалансованих кристалоїдів.

4. Враховуючи відсутність впливу досліджених розчинів на функцію нирок, слід врахувати, що помірне зниження функції нирок не є протипоказом для застосування кристалоїдів, сорбітол-вмістних та желатин-вмістних розчинів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tianyi FL, Tochie JN, Danwang C, Mbonda A, Temgoua MN, Mapoh SY, et al. Global epidemiology of septic shock: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(11):e032289. Epub 2019/11/16. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032289. PubMed PMID: 31727659; PubMed Central PMCID: PMC6886960.
2. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):165-79. Epub 2016/05/28. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.002. PubMed PMID: 27229635; PubMed Central PMCID: PMC4884306.
3. Gadre SK, Shah M, Mireles-Cabodevila E, Patel B, Duggal A. Epidemiology and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Sepsis. *Chest*. 2019;155(3):483-90. Epub 2019/03/09. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.008. PubMed PMID: 30846065.
4. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):196. Epub 2019/06/04. doi: 10.1186/s13054-019-2478-6. PubMed PMID: 31151462; PubMed Central PMCID: PMC6545004.
5. Akinosoglou K, Kapsokosta G, Mouktaroudi M, Rovina N, Kaldis V, Stefos A, et al. Diabetes on sepsis outcomes in non-ICU patients: A cohort study and review of the literature. *J Diabetes Complications*. 2021;35(1):107765. Epub 2020/11/15. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107765. PubMed PMID: 33187869.
6. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al.

- Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017;318(13):1241-9. Epub 2017/09/14. doi: 10.1001/jama.2017.13836. PubMed PMID: 28903154; PubMed Central PMCID: PMC5710396.
7. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e187571. Epub 2019/02/16. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7571. PubMed PMID: 30768188; PubMed Central PMCID: PMC6484603.
 8. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Crit Care Med*. 2018;46(12):1889-97. Epub 2018/07/27. doi: 10.1097/CCM.0000000000003342. PubMed PMID: 30048332; PubMed Central PMCID: PMC6250243.
 9. Thavorn K, van Katwyk S, Krahn M, Mei SHJ, Stewart DJ, Fergusson D, et al. Value of mesenchymal stem cell therapy for patients with septic shock: an early health economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;36(5):525-32. Epub 2020/10/17. doi: 10.1017/S0266462320000781. PubMed PMID: 33059782.
 10. Higgins AM, Brooker JE, Mackie M, Cooper DJ, Harris AH. Health economic evaluations of sepsis interventions in critically ill adult patients: a systematic review. *J Intensive Care*. 2020;8:5. Epub 2020/01/15. doi: 10.1186/s40560-019-0412-2. PubMed PMID: 31934338; PubMed Central PMCID: PMC6950865.
 11. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*.

- 2016;353:i1585. Epub 2016/05/25. doi: 10.1136/bmj.i1585. PubMed PMID: 27217054.
12. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin.* 2018;34(1):43-61. Epub 2017/11/19. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.005. PubMed PMID: 29149941.
13. Hu B, Chen JCY, Dong Y, Frank RD, Passe M, Portner E, et al. Effect of initial infusion rates of fluid resuscitation on outcomes in patients with septic shock: a historical cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):137. Epub 2020/04/09. doi: 10.1186/s13054-020-2819-5. PubMed PMID: 32264936; PubMed Central PMCID: PMC7140334.
14. Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):361-70. Epub 2020/02/27. doi: 10.1164/rccm.201910-1911TR. PubMed PMID: 32101446.
15. El-Haj L, Bestle MH. [Nitric oxide and sepsis]. *Ugeskr Laeger.* 2017;179(44). Epub 2017/11/01. PubMed PMID: 29084619.
16. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(4):292-9. Epub 2018/05/31. doi: 10.1097/MCC.0000000000000507. PubMed PMID: 29846206.
17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10. Epub 2016/02/24. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PubMed PMID: 26903338; PubMed Central PMCID: PMC4968574.

18. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019 - results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):239. Epub 2020/05/21. doi: 10.1186/s13054-020-02950-2. PubMed PMID: 32430052; PubMed Central PMCID: PMC7236499.
19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. Epub 2017/01/20. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. PubMed PMID: 28101605.
20. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-51. Epub 2013/08/30. doi: 10.1056/NEJMra1208623. PubMed PMID: 23984731.
21. Leisman D, Wie B, Doerfler M, Bianculli A, Ward MF, Akerman M, et al. Association of Fluid Resuscitation Initiation Within 30 Minutes of Severe Sepsis and Septic Shock Recognition With Reduced Mortality and Length of Stay. *Ann Emerg Med*. 2016;68(3):298-311. Epub 2016/04/18. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.02.044. PubMed PMID: 27085369.
22. Lee SJ, Ramar K, Park JG, Gajic O, Li G, Kashyap R. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest*. 2014;146(4):908-15. Epub 2014/05/24. doi: 10.1378/chest.13-2702. PubMed PMID: 24853382; PubMed Central PMCID: PMC4188147.
23. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock,

- and resuscitation. *J Appl Physiol*. 2016;120(2):226-35. Epub 2015/06/13. doi: 10.1152/jappphysiol.00298.2015. PubMed PMID: 26066826.
24. Lopez A, Grignola JC, Angulo M, Alvez I, Nin N, Lacuesta G, et al. Effects of early hemodynamic resuscitation on left ventricular performance and microcirculatory function during endotoxic shock. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(1):49. Epub 2015/07/29. doi: 10.1186/s40635-015-0049-y. PubMed PMID: 26215813; PubMed Central PMCID: PMC4513023.
 25. Tafner P, Chen FK, Rabello RF, Correa TD, Chaves RCF, Serpa AN. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(2):238-47. Epub 2017/10/05. doi: 10.5935/0103-507X.20170033. PubMed PMID: 28977264; PubMed Central PMCID: PMC5496759.
 26. Correa TD, Vuda M, Blaser AR, Takala J, Djafarzadeh S, Dunser MW, et al. Effect of treatment delay on disease severity and need for resuscitation in porcine fecal peritonitis. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2841-9. Epub 2012/08/15. doi: 10.1097/CCM.0b013e31825b916b. PubMed PMID: 22890256.
 27. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1935-47. Epub 2016/01/31. doi: 10.1007/s00134-015-4134-1. PubMed PMID: 26825952.
 28. Rameau A, de With E, Boerma EC. Passive leg raise testing effectively reduces fluid administration in septic shock after correction of non-compliance to test results. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):2. Epub 2017/01/05. doi:

- 10.1186/s13613-016-0225-6. PubMed PMID: 28050895; PubMed Central PMCID: PMC5209308.
29. Krige A, Bland M, Fanshawe T. Fluid responsiveness prediction using Vigileo FloTrac measured cardiac output changes during passive leg raise test. *J Intensive Care*. 2016;4:63. Epub 2016/10/11. doi: 10.1186/s40560-016-0188-6. PubMed PMID: 27721980; PubMed Central PMCID: PMC5052799.
 30. Xiang S, Muyun H, Juan C, Bin O, Minying C, Changjie C, et al. The value of passive leg raising test in predicting fluid responsiveness in patients with sepsis-induced cardiac dysfunction. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2015;27(9):729-34.
 31. Chen Z, Zhou P, Lu Y, Yang C. Comparison of effect of norepinephrine and terlipressin on patients with ARDS combined with septic shock: a prospective single-blind randomized controlled trial. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2017;29(2):111-6.
 32. Roger C, Zieleskiewicz L, Demattei C, Lakhil K, Piton G, Louart B, et al. Time course of fluid responsiveness in sepsis: the fluid challenge revisiting (FCREV) study. *Crit Care*. 2019;23(1):179. Epub 2019/05/18. doi: 10.1186/s13054-019-2448-z. PubMed PMID: 31097012; PubMed Central PMCID: PMC6524325.
 33. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1561-71. Epub 2015/04/24. doi: 10.1007/s00134-015-3794-1. PubMed PMID: 25904181.

34. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1529-37. Epub 2015/07/15. doi: 10.1007/s00134-015-3850-x. PubMed PMID: 26162676; PubMed Central PMCID: PMC4550653.
35. Johnson MR, Reed TP, Lowe DK, Cahoon WD, Jr. Associated Mortality of Liberal Fluid Administration in Sepsis. *J Pharm Pract.* 2019;32(5):579-83. Epub 2018/02/22. doi: 10.1177/0897190018759857. PubMed PMID: 29463168.
36. Pfortmueller CA, Kabon B, Schefold JC, Fleischmann E. Crystalloid fluid choice in the critically ill : Current knowledge and critical appraisal. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(7-8):273-82. Epub 2018/03/04. doi: 10.1007/s00508-018-1327-y. PubMed PMID: 29500723.
37. Blumberg N, Cholette JM, Pietropaoli AP, Phipps R, Spinelli SL, Eaton MP, et al. 0,9% NaCl (Normal Saline) - Perhaps not so normal after all? *Transfus Apher Sci.* 2018;57(1):127-31. Epub 2018/03/11. doi: 10.1016/j.transci.2018.02.021. PubMed PMID: 29523397; PubMed Central PMCID: PMC5899644.
38. Myles PS, Andrews S, Nicholson J, Lobo DN, Mythen M. Contemporary Approaches to Perioperative IV Fluid Therapy. *World J Surg.* 2017;41(10):2457-63. Epub 2017/05/10. doi: 10.1007/s00268-017-4055-y. PubMed PMID: 28484814.
39. Barker ME. 0,9% saline induced hyperchloremic acidosis. *J Trauma Nurs.* 2015;22(2):111-6. Epub 2015/03/15. doi: 10.1097/JTN.0000000000000115.

- PubMed PMID: 25768968.
40. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. 2006;130(4):962-7. Epub 2006/10/13. doi: 10.1378/chest.130.4.962. PubMed PMID: 17035425.
 41. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1362-72. Epub 2016/10/18. doi: 10.1164/rccm.201607-1345OC. PubMed PMID: 27749094; PubMed Central PMCID: PMC443900.
 42. Li H, Sun SR, Yap JQ, Chen JH, Qian Q. 0,9% saline is neither normal nor physiological. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016;17(3):181-7. Epub 2016/03/18. doi: 10.1631/jzus.B1500201. PubMed PMID: 26984838; PubMed Central PMCID: PMC4794509.
 43. Xue M, Zhang X, Liu F, Chang W, Xie J, Xu J, et al. Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):30. Epub 2019/02/14. doi: 10.1186/s13613-019-0506-y. PubMed PMID: 30758680; PubMed Central PMCID: PMC6374495.
 44. Sethi M, Owyang CG, Meyers C, Parekh R, Shah KH, Manini AF. Choice of resuscitative fluids and mortality in emergency department patients with sepsis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(4):625-9. Epub 2017/12/05. doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.042. PubMed PMID: 29198517.
 45. Elbers PWG, Kooter J, van Regenmortel N. [Abnormal saline's swan song]. *Ned*

- Tijdschr Geneesk. 2018;162. Epub 2018/07/25. PubMed PMID: 30040329.
46. Rein JL, Coca SG. "I don't get no respect": the role of chloride in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(3):F587-F605. Epub 2018/12/13. doi: 10.1152/ajprenal.00130.2018. PubMed PMID: 30539650; PubMed Central PMCID: PMC6459301.
 47. Go J, Park SC, Yun SS, Ku J, Park J, Shim JW, et al. Exposure to Hyperchloremia Is Associated with Poor Early Recovery of Kidney Graft Function after Living-Donor Kidney Transplantation: A Propensity Score-Matching Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(7). Epub 2019/07/05. doi: 10.3390/jcm8070955. PubMed PMID: 31269662; PubMed Central PMCID: PMC6678624.
 48. Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)*. 2003;104(1):17-24. Epub 2003/01/10. doi: 10.1042/. PubMed PMID: 12519083.
 49. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0,9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012;256(1):18-24. Epub 2012/05/15. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72. PubMed PMID: 22580944.
 50. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1938-44. Epub 2015/07/15. doi:

- 10.1097/CCM.0000000000001161. PubMed PMID: 26154934; PubMed Central PMCID: PMCPMC4537691.
51. Hammond NE, Taylor C, Finfer S, Machado FR, An Y, Billot L, et al. Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176292. Epub 2017/05/13. doi: 10.1371/journal.pone.0176292. PubMed PMID: 28498856; PubMed Central PMCID: PMCPMC5428917.
 52. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, Foldes E, Clermont G, Murugan R, et al. Chloride Content of Fluids Used for Large-Volume Resuscitation Is Associated With Reduced Survival. *Crit Care Med*. 2017;45(2):e146-e53. Epub 2016/09/17. doi: 10.1097/CCM.0000000000002063. PubMed PMID: 27635770; PubMed Central PMCID: PMCPMC6121711.
 53. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg*. 2015;102(1):24-36. Epub 2014/10/31. doi: 10.1002/bjs.9651. PubMed PMID: 25357011; PubMed Central PMCID: PMCPMC4282059.
 54. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1897-905. Epub 2014/10/09. doi: 10.1007/s00134-014-3505-3. PubMed PMID: 25293535; PubMed Central PMCID: PMCPMC4239799.
 55. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association

- between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566-72. Epub 2012/10/18. doi: 10.1001/jama.2012.13356. PubMed PMID: 23073953.
56. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829-39. Epub 2018/02/28. doi: 10.1056/NEJMoa1711584. PubMed PMID: 29485925; PubMed Central PMCID: PMC5846085.
57. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Sturmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis*. *Crit Care Med*. 2014;42(7):1585-91. Epub 2014/03/29. doi: 10.1097/CCM.0000000000000305. PubMed PMID: 24674927.
58. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701-10. Epub 2015/10/08. doi: 10.1001/jama.2015.12334. PubMed PMID: 26444692.
59. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart MA, et al. Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology*. 2015;123(6):1385-93. Epub 2015/09/29. doi: 10.1097/ALN.0000000000000861. PubMed PMID: 26414499.

60. Tommasino C. Fluids and the neurosurgical patient. *Anesthesiol Clin North Am.* 2002;20(2):329-46, vi. Epub 2002/08/09. doi: 10.1016/s0889-8537(01)00013-x. PubMed PMID: 12165997.
61. Noritomi DT, Pereira AJ, Bugano DD, Rehder PS, Silva E. Impact of Plasma-Lyte pH 7.4 on acid-base status and hemodynamics in a model of controlled hemorrhagic shock. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(11):1969-74. Epub 2011/11/17. doi: 10.1590/s1807-59322011001100019. PubMed PMID: 22086530; PubMed Central PMCID: PMC3203972.
62. Fogh-Andersen N, Altura BM, Altura BT, Siggaard-Andersen O. Composition of interstitial fluid. *Clinical chemistry.* 1995;41 10:1522-5.
63. Dai ZL, Wu J, Meng C, Zeng F, Yang Y, Yao SL. Ringer's malate solution protects against the multiple organ injury and dysfunction caused by hemorrhagic shock in rats. *Shock.* 2012;38(3):268-74. Epub 2012/07/11. doi: 10.1097/SHK.0b013e318264e664. PubMed PMID: 22777115.
64. Инфузионно-трансфузионная терапия: учебное пособие для врачей. Под ред. Ф.С. Глумчера, Е.Н. Клигуненко. К.: Издатель Заславский А.Ю., 2018, 426 с.
65. Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol.* 1995;22(5):953-8. Epub 1995/05/01. PubMed PMID: 8587088.
66. Ueda H, Sugiyama K, Tashiro S, Yokota M. Mechanism of the protective effect of sodium malate on cisplatin-induced toxicity in mice. *Biol Pharm Bull.*

- 1998;21(2):121-8. Epub 1998/03/26. doi: 10.1248/bpb.21.121. PubMed PMID: 9514605.
67. Wu JL, Wu QP, Yang XF, Wei MK, Zhang JM, Huang Q, et al. L-malate reverses oxidative stress and antioxidative defenses in liver and heart of aged rats. *Physiol Res.* 2008;57(2):261-8. Epub 2007/02/15. PubMed PMID: 17298203.
68. Wu JL, Wu QP, Huang JM, Chen R, Cai M, Tan JB. Effects of L-malate on physical stamina and activities of enzymes related to the malate-aspartate shuttle in liver of mice. *Physiol Res.* 2007;56(2):213-20. Epub 2006/03/25. PubMed PMID: 16555951.
69. Wu JL, Wu QP, Peng YP, Zhang JM. Effects of L-malate on mitochondrial oxidoreductases in liver of aged rats. *Physiol Res.* 2011;60(2):329-36. Epub 2010/12/01. doi: 10.33549/physiolres.931986. PubMed PMID: 21114358.
70. Bobyleva-Guarriero V, Lardy HA. The role of malate in exercise-induced enhancement of mitochondrial respiration. *Arch Biochem Biophys.* 1986;245(2):470-6. Epub 1986/03/01. doi: 10.1016/0003-9861(86)90239-0. PubMed PMID: 3954364.
71. Xu GP, Dave KR, Moraes CT, Busto R, Sick TJ, Bradley WG, et al. Dysfunctional mitochondrial respiration in the wobbler mouse brain. *Neurosci Lett.* 2001;300(3):141-4. Epub 2001/02/28. doi: 10.1016/s0304-3940(01)01575-0. PubMed PMID: 11226631.
72. Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B, Confort-Gouny S, Le Guern ME, Cozzone PJ. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising

- muscle. *Br J Sports Med.* 2002;36(4):282-9. Epub 2002/07/30. doi: 10.1136/bjism.36.4.282. PubMed PMID: 12145119; PubMed Central PMCID: PMC1724533.
73. Mudge GH, Manning JA, Gilman A. Sodium acetate as a source of fixed base. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1949;71(1):136-8. Epub 1949/05/01. doi: 10.3181/00379727-71-17109. PubMed PMID: 18151504.
74. Kirkendol PL, Starrs J, Gonzalez FM. The effects of acetate, lactate, succinate and gluconate on plasma pH and electrolytes in dogs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1980;26:323-7. Epub 1980/01/01. PubMed PMID: 7245507.
75. Kveim M, Nesbakken R. Utilization of exogenous acetate during canine haemorrhagic shock. *Scand J Clin Lab Invest.* 1979;39(7):653-8. Epub 1979/11/01. doi: 10.1080/00365517909108870. PubMed PMID: 43582.
76. Berkelhammer CH, Wood RJ, Sitrin MD. Acetate and hypercalciuria during total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(6):1482-9. Epub 1988/12/01. doi: 10.1093/ajcn/48.6.1482. PubMed PMID: 3144173.
77. Vazin A, Karimzadeh I, Karamikhah R, Oveisi Z, Mohseni S, Keykhaee M, et al. Clinical and economical impacts of guideline implementation by the pharmaceutical care unit for high cost medications in a referral teaching hospital. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):815. Epub 2018/10/26. doi: 10.1186/s12913-018-3627-3. PubMed PMID: 30355286; PubMed Central PMCID: PMC6201544.
78. Unal MN, Reinhart K. Understanding the Harms of HES: A Review of the Evidence to Date. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(2):81-91. Epub

- 2019/05/14. doi: 10.5152/TJAR.2019.72681. PubMed PMID: 31080948; PubMed Central PMCID: PMC6499051.
79. Matsunaga W, Sanui M, Sasabuchi Y, Kobayashi Y, Kitajima A, Yanase F, et al. Large volume infusions of hydroxyethyl starch during cardiothoracic surgery may be associated with postoperative kidney injury: propensity-matched analysis. *Perioper Med (Lond)*. 2019;8:13. Epub 2019/11/07. doi: 10.1186/s13741-019-0125-z. PubMed PMID: 31695909; PubMed Central PMCID: PMC6822348.
80. Lim JY, Kim YS, Kim JB. Impact of 6% balanced hydroxyethyl starch following cardiopulmonary bypass on renal function: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):237. Epub 2020/09/08. doi: 10.1186/s13019-020-01286-w. PubMed PMID: 32894168; PubMed Central PMCID: PMC67487664.
81. Miyao H, Kotake Y. Renal Morbidity of 6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in 9000 Propensity Score Matched Pairs of Surgical Patients. *Anesth Analg*. 2020;130(6):1618-27. Epub 2019/12/20. doi: 10.1213/ANE.0000000000004592. PubMed PMID: 31856004; PubMed Central PMCID: PMC67249485.
82. Liu C, Mao Z, Hu P, Hu X, Kang H, Hu J, et al. Fluid resuscitation in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1701-9. Epub 2018/09/27. doi: 10.2147/TCRM.S175080. PubMed PMID: 30254452; PubMed Central PMCID: PMC6143126.
83. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch

- 130/0.4 vs. 0,9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012;16(3):R94. Epub 2012/05/26. doi: 10.1186/cc11358. PubMed PMID: 22624531; PubMed Central PMCID: PMC3580640.
84. Sevcikova S, Durila M, Vymazal T. [Rotational thromboelastometry assessment of ballanced crystalloid, hydroxyethyl starch and gelatin effects on coagulation: a randomized trial]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019;69(4):383-9. Epub 2019/08/14. doi: 10.1016/j.bjan.2019.03.009. PubMed PMID: 31405567.
85. Rasmussen KC. Effect of perioperative colloid and crystalloid fluid therapy on coagulation competence, haemorrhage and outcome. *Dan Med J*. 2016;63(9). Epub 2016/09/03. PubMed PMID: 27585533.
86. Guo SB, Chen YX, Yu XZ. Clinical Characteristics and Current Interventions in Shock Patients in Chinese Emergency Departments: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(10):1146-54. Epub 2017/05/10. doi: 10.4103/0366-6999.205862. PubMed PMID: 28485313; PubMed Central PMCID: PMC5443019.
87. Kellum JA, Shaw AD. Assessing Toxicity of Intravenous Crystalloids in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2015;314(16):1695-7. Epub 2015/10/08. doi: 10.1001/jama.2015.12390. PubMed PMID: 26444442.
88. Hogan JJ. The intravenous use of colloidal (gelatin) solutions in shock. *Journal of the American Medical Association*. 1915;64(9):721-6.
89. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill

- patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310(17):1809-17. Epub 2013/10/11. doi: 10.1001/jama.2013.280502. PubMed PMID: 24108515.
90. Шлапак І.П., Голубовська О.А., Галушко О.А. Інфузійна терапія інфекційних хвороб: посібник-довідник практикуючого лікаря. К., 2015, 288 с.
91. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Rochweg B, Theurer P, et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care*. 2016;35:75-83. Epub 2016/08/03. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.011. PubMed PMID: 27481739.
92. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39. Epub 2008/01/11. doi: 10.1056/NEJMoa070716. PubMed PMID: 18184958.
93. Соколов А.С., Коршунов А.В., Рустамова В.С., Чернов А.Л. Лактат натрия — выбор для инфузионных растворов с резервной щелочностью. *Медицина невідкладних станів*. 2017;2(81):63-9.
94. Stjzhkina S, Pilina N, Hasanova S, Isupova V. The effectiveness of rheosorbilact in complex treatment of combined traumas. *Problems of modern science and education*. 2016;36:78.
95. Huseynova A. Optimizing of preoperative preparation and anesthesia care in newborns with necrotizing enterocolitis. *Neonatology, surgery and perinatal*

- medicine. 2015;5(2 (16)):28-32. doi: 10.24061/2413-4260.V.2.16.2015.5.
96. Eralina S, Amanov A, Abdrasulov R. Low-volume infusion therapy in the treatment of cerebral edema in patients with traumatic brain injury, acute cerebrovascular accident. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2015;(1):26-30.
 97. Avakov V, Chahova I. Fructose-1, 6-diphosphate in the complex therapy of patients with severe traumatic brain injury. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. 2017;(3):45-51.
 98. Zhu Y-D, Tan G-J, Li D-X, Li B, Liu N-N, Gao H, et al. Observation on Therapeutic Effect of Compound Sodium Lactate and Sorbitol Injection in Treating Acute Atherosclerosis Cerebral Infarction. *Journal of Brain and Nervous Diseases*. 2010;18(2):105-7.
 99. Насирова Р.И., Фатуллаева А.А. Оптимизация инфузионно-трансфузионной терапии у больных с черепно-мозговой травмой. *Infusion & Chemotherapy*. 2020;(3.1):51-2.
 100. Cherniy, V. Topical aspects of infusion therapy. *Emergency medicine*, 2015, 3: 43–53.
 101. Adcock LH, Gray CH. Metabolism of sorbitol. *Nature*. 1956;177(4503):329-30. Epub 1956/02/18. doi: 10.1038/177329b0. PubMed PMID: 13297031.
 102. Blakley RL. The metabolism and antiketogenic effects of sorbitol; sorbitol dehydrogenase. *Biochem J*. 1951;49(3):257-71. Epub 1951/08/01. doi: 10.1042/bj0490257. PubMed PMID: 14858331; PubMed Central PMCID: PMC1197501.

103. Georgiyants MS, Korsunov VA. Reosorbilact in the practice of intensive care of hemodynamic disorders in children (guidelines). Ministry of Health of Ukraine, Ukrainian Center for Scientific Medical Information and Patent and Licensing Work. 2007.
104. Parrish D, Lindell SL, Reichstetter H, Aboutanos M, Mangino MJ. Cell Impermeant-based Low-volume Resuscitation in Hemorrhagic Shock: A Biological Basis for Injury Involving Cell Swelling. *Ann Surg.* 2016;263(3):565-72. Epub 2015/04/29. doi: 10.1097/SLA.0000000000001049. PubMed PMID: 25915911; PubMed Central PMCID: PMC4747844.
105. Kligunenko E.N. KOV, Sorokina E.Yu., Kiz S.G., AN Panin A.N., Bobrova T.V., Strah O.P., Belih L.N. Multicomponent purposeful infusion therapy in patients with urgent abdominal surgery. *Ukrainian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2012;4 appendix:190-3.
106. Дацюк О.І. Оптимізація інфузійної терапії в передопераційному періоді у хворих на гострий панкреатит. *Клінічна хірургія.* 2016;(7):8-10.
107. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):324-32. Epub 2015/12/10. doi: 10.1007/s00134-015-4168-4. PubMed PMID: 26650057.
108. Magder S. Central venous pressure monitoring. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(3):219-27. Epub 2006/05/05. doi: 10.1097/01.ccx.0000224866.01453.43. PubMed PMID: 16672781.
109. De Backer D, Vincent JL. Should we measure the central venous pressure to

- guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care*. 2018;22(1):43. Epub 2018/02/24. doi: 10.1186/s13054-018-1959-3. PubMed PMID: 29471884; PubMed Central PMCID: PMC5824587.
110. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007;35(1):64-8. Epub 2006/11/03. doi: 10.1097/01.CCM.0000249851.94101.4F. PubMed PMID: 17080001.
111. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1774-81. Epub 2013/06/19. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd. PubMed PMID: 23774337.
112. Monnet X, Teboul JL. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):54. Epub 2018/04/25. doi: 10.1186/s13613-018-0400-z. PubMed PMID: 29691755; PubMed Central PMCID: PMC5915982.
113. Kobe J, Mishra N, Arya VK, Al-Moustadi W, Nates W, Kumar B. Cardiac output monitoring: Technology and choice. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(1):6-17. Epub 2019/01/17. doi: 10.4103/aca.ACA_41_18. PubMed PMID: 30648673; PubMed Central PMCID: PMC6350438.
114. Goonasekera CDA, Carcillo JA, Deep A. Oxygen Delivery and Oxygen Consumption in Pediatric Fluid Refractory Septic Shock During the First 42 h of Therapy and Their Relationship to 28-Day Outcome. *Front Pediatr*. 2018;6:314. Epub 2018/11/09. doi: 10.3389/fped.2018.00314. PubMed PMID: 30406065;

- PubMed Central PMCID: PMC6206202.
115. Kumar S, Jangpangi G, Bhalla A, Sharma N. Role of central venous oxygen saturation in prognostication of patients with severe sepsis and septic shock in emergency medical services. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2019;9(4):164-71. Epub 2019/12/28. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_19_19. PubMed PMID: 31879602; PubMed Central PMCID: PMC6927128.
116. Textoris J, Fouche L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care.* 2011;15(4):R176. Epub 2011/07/28. doi: 10.1186/cc10325. PubMed PMID: 21791065; PubMed Central PMCID: PMC3387619.
117. Wittayachamnankul B, Apaijai N, Sutham K, Chenthanakij B, Liwsrisakun C, Jaiwongkam T, et al. High central venous oxygen saturation is associated with mitochondrial dysfunction in septic shock: A prospective observational study. *J Cell Mol Med.* 2020;24(11):6485-94. Epub 2020/05/01. doi: 10.1111/jcmm.15299. PubMed PMID: 32352229; PubMed Central PMCID: PMC7294163.
118. Bastiaansen JA, Yoshihara HA, Takado Y, Gruetter R, Comment A. Hyperpolarized ¹³C lactate as a substrate for in vivo metabolic studies in skeletal muscle. *Metabolomics.* 2014;10(5):986-94.
119. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med.* 2005;20(5):255-71. Epub 2005/09/08. doi: 10.1177/0885066605278644. PubMed PMID: 16145217.

120. Lyu X, Xu Q, Cai G, Yan J, Yan M. [Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(7):496-500. Epub 2015/04/29. PubMed PMID: 25916923.
121. Yu B, Tian HY, Hu ZJ, Zhao C, Liu LX, Zhang Y, et al. [Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(10):578-83. Epub 2013/10/15. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10,002. PubMed PMID: 24119693.
122. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43(3):567-73. Epub 2014/12/06. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742. PubMed PMID: 25479113.
123. Ryoo SM, Lee J, Lee YS, Lee JH, Lim KS, Huh JW, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med*. 2018;46(6):e489-e95. Epub 2018/02/13. doi: 10.1097/CCM.0000000000003030. PubMed PMID: 29432347.
124. Lee SM, Kim SE, Kim EB, Jeong HJ, Son YK, An WS. Lactate Clearance and Vasopressor Seem to Be Predictors for Mortality in Severe Sepsis Patients with Lactic Acidosis Supplementing Sodium Bicarbonate: A Retrospective Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145181. Epub 2015/12/23. doi: 10.1371/journal.pone.0145181. PubMed PMID: 26692209; PubMed Central

PMCID: PMCPMC4686961.

125. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):202-10. Epub 2015/11/12. doi: 10.1007/s00134-015-4127-0. PubMed PMID: 26556617.
126. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-61. Epub 2010/05/14. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC. PubMed PMID: 20463176.
127. Singh S, Bhardawaj A, Shukla R, Jhadav T, Sharma A, Basannar D. The handheld blood lactate analyser versus the blood gas based analyser for measurement of serum lactate and its prognostic significance in severe sepsis. *Med J Armed Forces India.* 2016;72(4):325-31. Epub 2016/11/16. doi: 10.1016/j.mjafi.2016.05.007. PubMed PMID: 27843178; PubMed Central PMCID: PMCPMC5099438.
128. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, Butler K, Sawyer RG, Young JS. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma.* 2000;48(1):8-14; discussion -5. Epub 2000/01/27. doi: 10.1097/00005373-200001000-00003. PubMed PMID: 10647559.
129. Seo MH, Choa M, You JS, Lee HS, Hong JH, Park YS, et al. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day

- Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1361-9. Epub 2016/09/07. doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1361. PubMed PMID: 27593863; PubMed Central PMCID: PMC5011267.
130. Pongmanee W, Vattanavanit V. Can base excess and anion gap predict lactate level in diagnosis of septic shock? *Open Access Emerg Med.* 2018;10:1-7. Epub 2018/01/06. doi: 10.2147/OAEM.S153402. PubMed PMID: 29302195; PubMed Central PMCID: PMC5741987.
131. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISE, and ARISE. *Crit Care.* 2016;20(1):160. Epub 2016/07/02. doi: 10.1186/s13054-016-1288-3. PubMed PMID: 27364620; PubMed Central PMCID: PMC4929762.
132. Liang CS, Hood WB, Jr. Mechanism of cardiac output response to hypertonic sodium chloride infusion in dogs. *Am J Physiol.* 1978;235(1):H18-22. Epub 1978/07/11. doi: 10.1152/ajpheart.1978.235.1.H18. PubMed PMID: 209695.
133. Simon N, Decaudin B, Lannoy D, Barthelemy C, Lemdani M, Odou P. Mathematical and physical model of gravity-fed infusion outflow: application to soft-bag-packed solutions. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;36(4):197-203. Epub 2011/08/16. doi: 10.1007/s13318-011-0062-9. PubMed PMID: 21842319.
134. Reddy SK, Bailey MJ, Beasley RW, Bellomo R, Mackle DM, Psirides AJ, et al. Effect of 0.9% Saline or Plasma-Lyte 148 as Crystalloid Fluid Therapy in the

- Intensive Care Unit on Blood Product Use and Postoperative Bleeding After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(5):1630-8. Epub 2017/08/05. doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.023. PubMed PMID: 28774642.
135. Тінлань Цзо, Ф.С. Глумчер, Є.В. Дьомін. Порівняння ефективності рідинної ресусцитації хворих із септичним шоком розчинами рінгер-малат та ізотонічним розчином натрію хлориду. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*, 2018, 4 (85): 71-75. DOI: 10.25284/2519-2078.4(85).2018.151504
136. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров. Выбор источника забора крови для измерения уровня лактата у пациентов с септическим шоком. *Медицина невідкладних станів*, 2020, том 16, №7-8: 104-107. DOI: 10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223707.
137. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров. Гемодинамическая эффективность и безопасность применения раствора модифицированного желатина и раствора многоатомного спирта при жидкостной ресусцитации пациентов с септическим шоком. *Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія*, 2020, №4(34): 45-59.
138. Tinglan Zuo, Felix Semenovich Glumcher, Evgeny Yurievich Demin. The correlation between indicators of hypovolemia and the response to infusion therapy in fluid resuscitation of patients with septic shock. *Health Problems of Civilization*, 2021, 15 (1): 54-60. DOI: 10.51114/hpc.2021.102569.
139. Tinglan Zuo, S. Solyarik. The influence of solution choice on fluid resuscitation in patients with septic shock. *ScienceRise: Medical Science*, 2021, № 1 (40): 40-48.

140. Цзо Тінлань. Прогнозування реакції на інфузію під час волемічної підтримки пацієнтів із септичним шоком. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК IV), м.Київ, 16-18 жовтня 2019 року, с.64.
141. Цзо Тінлань. Ефективність застосування розчину на основі сорбітолу у хворих на септичний шок. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК V), м.Київ, 15-17 жовтня 2020 року, с.36-37.
142. Астафьева М.Н., Руднов В.А., Кулабухов В.В., Багин В.А, Зубарева Н.А., Трибулёв М.А. и др. Использование шкалы qSOFA в прогнозе исхода у пациентов с сепсисом в ОРИТ (результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС). Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2018, Том 15, № 5: 22-29.
143. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 762-774.
144. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. Chest. 2002;121:1245–52.
145. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the

- Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10. doi: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239.
146. Wagner DP, Draper EA. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Medicare reimbursement. *Health Care Financ Rev.* 1984;Suppl(Suppl):91-105. PMID: 10311080; PMCID: PMC4195105.

ДОДАТКИ

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

1. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, Є.В. Дьомін. Порівняння ефективності рідинної ресусцитації хворих із септичним шоком розчинами рінгер-малат та ізотонічним розчином натрію хлориду. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2018, №4(85): 71-75. DOI: 10.25284/2519-2078.4(85). 2018.151504 *(Дисертантом сформульована ідея дослідження, набраний матеріал, опрацьована статистика)*.
2. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров. Выбор источника забора крови для измерения уровня лактата у пациентов с септическим шоком. Медицина невідкладних станів, 2020, том 16, №7-8: 104-107. DOI: 10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223707. *(Дисертантом проведена обробка матеріалу, опрацьована статистика, підготована стаття до друку)*.
3. Тинлань Цзо, Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров. Гемодинамическая эффективность и безопасность применения раствора модифицированного желатина и раствора многоатомного спирта при жидкостной ресусцитации пациентов с септическим шоком. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія, 2020, №4(34): 45-59. DOI: 10.26683/2304-9359-

2020-4(34)-45-59 *(Дисертантом сформульована концепція, проведений збір матеріалу, опрацьована статистика).*

4. Tinglan Zuo, Felix Semenovich Glumcher, Evgeny Yurievich Demin. The correlation between indicators of hypovolemia and the response to infusion therapy in fluid resuscitation of patients with septic shock. Health Problems of Civilization, 2021, №1(15): 54-60. DOI: 10.5114/hpc.2021.102569. *(Дисертантом проведено обстеження пацієнтів, опрацьована статистика, підготовлена стаття до друку).*
5. Tinglan Zuo, S. Solyarik. The influence of solution choice on fluid resuscitation in patients with septic shock. ScienceRise: Medical Science, 2021, №1(40): 40-48. DOI: 10.15587/2519-4798.2021.224654 *(Дисертантом сформульована концепція, проведений збір матеріалу, опрацьована статистика).*
6. Цзо Тінлань. Прогнозування реакції на інфузію під час волемічної підтримки пацієнтів із септичним шоком. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК IV), м.Київ, 16-18 жовтня 2019 року, с.64.
7. Цзо Тінлань. Ефективність застосування розчину на основі сорбітолу у хворих на септичний шок. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК V), м.Київ, 15-17 жовтня 2020 року, с.36-37.

ВІДОМОСТІ ПРО ОПРИЛЮДНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на всеукраїнських і міжнародних науково-практичних конгресах, симпозиумах, конференціях:

IV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Тернопіль, 15-16 лютого 2018 р.) – доповідь «Нове в лікуванні сепсису»;

Конгрес анестезіологів України (Київ, 13-15 вересня 2018 р.) – доповідь «Склад інфузійної терапії при лікуванні септичного шоку»;

Конгрес анестезіологів України (Київ, 19-21 вересня 2019 р.) – доповідь «Інфузійна терапія абдомінального септичного шоку»;

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК IV), м.Київ, 16-18 жовтня 2019 року – тези;

Конгрес анестезіологів України (Київ, 25-26 вересня 2020 р.) – доповідь «Інфузійні розчини при лікуванні септичного шоку»;

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (МАК V), м.Київ, 15-17 жовтня 2020 року – тези.

Шкала SOFA

У грудні 1994 року була запропонована і у 1996 році опублікована¹ шкала оцінки тяжкості стану хворих з сепсисом – Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA). Дисфункція кожного органу (системи) оцінюється окремо, в динамиці щоденно на фоні терапії.

Таблиця Д-1

Шкала органної недостатності, асоційованої з сепсисом (SOFA)

Система або орган	Критерій	0	1	2	3	4
Дихання	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	≥400	<400	<300	<200	<100
Коагуляція	тромбоцити, × 10 ⁹ /л	≥150	<150	<100	<50	<20
Печінка	білірубін, мкмоль/л	<20	20–32	33–101	102–204	>204
Система кровообігу	АТсер, мм рт.ст. або інотропна підтримка ²	≥70	<70	– добутамін (б удь-яка доза) чи допамін <5	– норадреналін ≤0,1 чи адреналін ≤0,1, чи допамін 5–15	– норадреналін >0,1 чи адреналін >0,1, чи допамін >15
ЦНС	ШКГ ³ , бали	15	13–14	10–12	6–9	<6
Нирки	креатинін, мкмоль/л або діурез, мл/добу	<110	110–170	171–299	300–440 або <500	>440 або <200

Примітки:

1- під час допоміжної вентиляції

2- дози катехоламінів виражені у мкг/кг/хв, препарати вводяться впродовж ≥1 год

3- ШКГ – шкала коми Глазго

¹ Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707-10. doi: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239 [145].

Додаток 4

Шкала qSOFA (quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment)

Критерій	Частота дихання ≥ 22 за хв.	Систолічний АТ ≤ 100 мм рт.ст.	Порушення свідомості, за ШКГ < 15 б.
Бали	1	1	1

Автори консенсусу 2016 року [17] прийняли рішення при розробці нових дефініцій сепсису спиратися на аналіз великих електронних баз даних, які включали б пацієнтів відділень невідкладної допомоги (Emergency Department) і ВІТ. У зв'язку з цим були ідентифіковані три змінні, незалежно асоційовані з ризиком госпітальної летальності або перебуванням у ВІТ протягом 3 діб і більше: частота дихання 22 в 1 хв і більше, систолічний артеріальний тиск 100 мм рт. ст. і менше, зниження рівня свідомості до 14 балів і менше за шкалою Глазго. Дана діагностична концепція, названа qSOFA (quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment), при наявності двох критеріїв і більше дозволяла не гірше, а в ряді випадків і краще, ніж критерії SIRS, прогнозувати несприятливі наслідки, особливо у пацієнтів поза ВІТ [143]:

0 балів – летальність $< 1\%$

1 бал – летальність 2-3%

≥ 2 бали – летальність $\geq 10\%$.

Наявність певної кількості критеріїв за шкалою qSOFA може бути додатковою підставою для активного пошуку органної дисфункції, яка визначається за шкалою SOFA, або служити показанням для госпіталізації у ВІТ.

Шкала APACHE II (Wagner DP, Draper EA., 1984)

Шкала APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) була розроблена у 1984 році для оцінки гострих фізіологічних розладів і хронічних порушень та їх вплив на прогноз наслідків лікування [146]. Для загальної оцінки застосовують три блоки: А - Оцінка гострих фізіологічних змін, В - Оцінка віку, С - Оцінка хронічних захворювань.

А. Оцінка гострих фізіологічних змін:

		+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1.	Ректальна температура, °С	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
2.	АТсер, мм рт.ст.	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
3.	ЧСС, за хв.	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
4.	ЧДР, ШВЛ або спонтанне, за хв.	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
5.	А-аРO ₂ (при FіO ₂ > 50%) або РаO ₂ (при FіO ₂ <50%)	≥500	350-499	200-349		<200				
	або РаO ₂ (при FіO ₂ <50%)					>70	61-70		55-60	<55
	або НСО ₃ в венозній крові*	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
6.	рН артеріальної крові	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
7.	Na, ммоль/л	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
8.	K, ммоль/л	≥7,0	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		≤2,5
9.	Креатинін крові, мкмоль/л**	≥309	177-308	133-176		53-132		<53		
10.	Гематокрит, %	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
11.	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
12.	Оцінка коми за шкалою Глазго***									

Примітки: *- де: А-аРO₂ – Альвеолярно-артеріальна різниця по кисню; РаO₂ - парціальний тиск вуглекислого газу; лише за неможливості визначення газів в артеріальній крові визначати НСО₃ в венозній крові.

** - при гострій нирковій недостатності оцінка подвоюється.

*** - Оцінка = 15 – сума балів за ШКГ.

В. Оцінка віку:

Вік	<44	45-54	55-64	65-74	≥75
Оцінка	0	2	3	5	6

С. Оцінка хронічних захворювань:

Неоперовані хворі	В анамнезі важка органна недостатність АБО імунодефіцитний стан	5
	В анамнезі немає важкої органної недостатності І імунодефіцитного стану	0
Хворі після екстрених операцій	В анамнезі важка органна недостатність АБО імунодефіцитний стан	5
	В анамнезі немає важкої органної недостатності І імунодефіцитного стану	0
Хворі після планових операцій	В анамнезі важка органна недостатність АБО імунодефіцитний стан	2
	В анамнезі немає важкої органної недостатності І імунодефіцитного стану	0

Отримані бали по всім блокам сумуються: А + В + С. Результат порівнюють з таблицею інтерпретації.

Інтерпретація

Оцінка за АРАСНЕ ІІ, бали	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Летальність, %	4	8	15	25	40	55	75	85